

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

FACTORES QUE ALTERAN EL METABOLISMO DEL COLÁGENO EN LA CICATRIZACIÓN PATOLÓGICA

Autora: ALICIA GARCÍA OLBÉS

Director: Profesor Dr. D. FELIPE de la CRUZ CARO

Trabajo realizado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Madrid, 1996

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Hace constar:

Que el trabajo "Factores que alteran el metabolismo del colágeno en la cicatrización patológica", realizado por D^a ALICIA GARCIA OLBES para optar al grado de Doctor, presenta de una forma rigurosa, con una metodología adecuada y correcta, un tema de gran interés clínico en el campo de la Cirugía Plástica y Reparadora.

Todo lo cual hace pertinente su defensa como Tesis Doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Prof. F. De la Cruz Caro
Fdo.: Madrid, 29 de Julio 1996
(Fecha y firma)

DNI

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral titulada " Factores que alteran el metabolismo del colágeno en la cicatrización patológica" realizada por Dña. Alicia García Olbes bajo la dirección del Prof. F. de la Cruz Caro, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión
Consejo Departamento

1 de Julio de 1996

El Director del Departamento

Fdo.: Prof. J.L. Balibrea Cantero

Fdo.: 31 de Julio 1996
(Fecha y firma)

TEMA 2

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Jacobo, que ha creado y realizado el programa informático del protocolo de pacientes; que realizó el análisis estadístico y que me enseñó lo suficiente de informática, como para poder realizar este trabajo con ordenador.

Al Anatomo-Patólogo Dr. Miguel Angel Martínez González, que ha realizado las biopsias y el estudio comparativo de las mismas y el cuál me proporcionó las fotos de esas biopsias.

Al Inmunólogo, Dr. Jorge Martínez Laso, que realizó la mayoría de los estudios del HLA y me enseñó gran parte de lo que he aprendido sobre este tema.

A las Auxiliares de Clínica, M^a Victoria Morán Rubio y M^a Teresa Albújar Rodríguez, sin cuya abnegada y sufrida colaboración, no hubiera podido tratar a todos los pacientes que traté y que son la base imprescindible del trabajo.

A todos mis pacientes que a lo largo de estos años han aguantado estoicamente mis tratamientos y han accedido a las pruebas a las que les sometí en aras de la ciencia.

A todas aquellas personas que de forma directa ó indirecta han sufrido por mi trabajo y a aquellas que igualmente de una u otra forma, me han ayudado a la realización del mismo.

A todos, mi más profundo agradecimiento.

TEMA 3

INDICE

	Pág.
1.- DEDICATORIAS	3
2.- AGRADECIMIENTOS	5
3.- INDICE	7
4.- INTRODUCCIÓN	9
5.- MOTIVOS Y ANTECEDENTES DEL ESTUDIO	13
6.- OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	15
7.- EL COMPORTAMIENTO DE LAS HERIDAS NORMALES Y PATOLÓGICAS	19
A) NIVEL CELULAR	19
B) NIVEL INTRACELULAR	23
C) NIVEL BIOQUÍMICO	27
D) NIVEL HORMONAL	29
E) NIVEL GENÉTICO	33
F) EL COLÁGENO	39
G) EL PROCESO INMUNE	43
8.- MATERIALES Y METODOLOGÍA:	47
a) BIOPSIAS CON MICROSCOPIOS ÓPTICO Y ELECTRÓNICO	49
b) ESTUDIO DEL HLA	79
c) LA RAZA GITANA	103
d) CASOS CLÍNICOS.	107
TRATAMIENTOS.	113
FOTOS CLÍNICAS	118
ESTADÍSTICAS. GRÁFICOS	124
9.- RESULTADOS	181
10.-DISCUSIONES Y COMENTARIOS A OTROS TRATAMIENTOS	187
11.-RESUMEN	191
12.-CONCLUSIONES	195
13.-BIBLIOGRAFÍA	199

TEMA 4

INTRODUCCIÓN

En el año 1980 realizamos la Tesina,¹ con un tema sobre cicatrización. Habíamos empezado a tratar queloides y cicatrices hipertróficas durante nuestra estancia en Holanda en los años 1972, 1973 y 1974; continuamos luego en el Hospital la Paz de Madrid, al regresar a España, en cuyo centro de quemados abundan este tipo de cicatrices y seguimos con ello en el Hospital "12 de Octubre", desde 1976 hasta la actualidad.

El número de pacientes que hemos tratado, seguramente pasará de mil, aunque no tenemos fichas y constancia de todos, especialmente de aquellos que por resolverse fácilmente, los perdíamos pronto de vista, ó de aquellos que por ser personas conocidas ó amigas, no se suelen incluir en los protocolos aplicados a los pacientes llegados por cauces habituales.

Durante el tiempo de realización de la Tesina, el Hospital "12 de Octubre" no tenía Residencia Infantil, por lo que entonces veíamos pacientes de todas las edades incluyendo niños. A partir de la inauguración de la Residencia Infantil, ya solo vimos pacientes a partir de los 14 años, que son, salvo alguna excepción, los que forman parte de este trabajo.

No obstante, ya en la Tesina, pudimos comprobar que en los primeros dos-tres años de vida, es prácticamente inexistente la aparición de cicatrices hipertróficas. De hecho, nosotros no conocemos ningún caso menor de cuatro años y cuando hemos preguntado a los cirujanos infantiles y enfermeras, nos constatan que no conocen casos de queloides en la primera infancia. Lo mismo refiere Ramakrishnan* en un trabajo sobre queloides en 1000 pacientes vistos en el Sur de la India.

Otro hecho observado a lo largo de tantos años y en un hospital como el nuestro, en el que existen muchísimos pacientes de raza gitana, es que éstos nunca nos consultaban por este problema. Ello nos hizo estudiar la situación y buscar estos pacientes, analizando sus cicatrices, estudiando su genética, para poder sacar conclusiones al respecto.

Así pues, nada más terminar la Tesina, comenzamos de nuevo a recopilar pacientes, datos, investigaciones genéticas y biopsias de cicatrices, esta vez con microscopio electrónico, para ver qué sucedía dentro de la célula de una cicatriz hipertrófica, antes y después del tratamiento con triamcinolona y compresión, que es el que aplicamos más habitualmente.

Por otro lado, el Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca de nuestro hospital, nos pidió tratar a aquellos de sus pacientes que hacían estas hipertrofias cicatrizales, al tiempo que se interesó por el problema, queriendo hacer un protocolo para estudio

científico del mismo. Como ya lo teníamos hecho nosotros, llegamos al acuerdo de incluir a todos sus pacientes en dicho protocolo, por lo que fuimos incorporándolos al mismo de forma randomizada, de modo que a aquellos cuyo protocolo tenía número par, se les aplicaba tratamiento con la triamcinolona, a los de protocolo impar, se les trataba con lámina de silicona, y a aquellos cuyo protocolo terminaba en 0, se les mantenía en observación sin tratamiento, para control de la evolución durante tres meses.

Los pacientes procedentes de Cirugía Cardíaca, habían sufrido una esternotomía media y eran enviados generalmente a las pocas semanas de la intervención.

Había varios cuyas cicatrices eran normales, por lo que no se les aplicaba tratamiento hasta que la cicatriz no mostraba tendencias hipertróficas; de hecho, hubo pacientes que no necesitaron tratamiento, otros que al principio parecía que no lo iban a necesitar, pero a los tres ó cuatro meses, comenzaban a presentar tendencias hipertróficas y otros que desde el primer mes de postoperatorio, ya presentaban molestias, prurito y/o dolor y tendencia hipertrófica.

A todos estos pacientes de Cirugía Cardíaca -131- enviados a lo largo de un año, se suman los que nosotros vemos habitualmente, con cicatrices por todas las demás causas. En total hemos reunido para este trabajo 320 casos.

Como la presión asistencial en nuestro hospital es habitualmente muy intensa, a veces agobiante, el protocolo de tratamiento que teníamos establecido, nos ha resultado imposible realizarlo estrictamente, ya que entraba en competencia con el resto de las actividades asistenciales y docentes. No obstante hemos intentado aproximarnos lo más posible.

Por otro lado, ha habido un número de pacientes que han dejado nuestra consulta antes de que les diéramos el alta, cuando ya estaban "casi bien", por lo que queremos creer, que no han vuelto por que ya no nos necesitaban, ésto es, casos bien resueltos, aunque ello no nos impidió ir a localizar a algunos que nos parecían lejos de haberse resuelto espontáneamente y convercerles para reintegrarse al tratamiento hasta su total resolución.

Cuando realizamos la Tesina, presentamos los resultados de las biopsias con microscopio óptico, en las cicatrices hipertróficas. Para este trabajo, hemos querido estudiar las alteraciones y cambios que se producen en las células de las cicatrices, antes y después del tratamiento, para ver qué era lo que se alteraba y cómo aparecía tras la normalización. Para ello hemos realizado 29 biopsias para microscopio electrónico ; 20 previas al tratamiento y nueve posteriores al mismo. Este número de biopsias ha sido suficientemente elocuente para ver nuestros objetivos y poder sacar las conclusiones que necesitábamos.

También queríamos estudiar la posible etiología o relación genética, en la presencia de queloides y cicatrices hipertróficas. Es evidente que hay más queloides cuanto más oscura es la piel, pero contra eso, en la raza gitana no aparecen, ¿Por qué?. Tenía que haber una explicación genética. Por ello empezamos a realizar el estudio del HLA (antígeno linfocitario humano), tal como se realiza en los estudios de histocompatibilidad, para poder detectar si existía algún gen ó alelo, cuya presencia ó ausencia, nos pudiera indicar la susceptibilidad para la presentación de estas cicatrices.

Lo hemos realizado en 193 personas, la mayoría pacientes tratados por nosotros y en 16 personas de raza gitana, que nos han aportado unos hallazgos muy válidos para nuestro estudio, aunque ello nos ha costado mucho más tiempo del que en principio habíamos calculado, , ya que por razones de sus creencias y culturas, se niegan a

realizarse una simple extracción de sangre. Por otro lado, cuando lográbamos convencer a algunos y enviábamos a varios miembros de una familia al laboratorio, nos respondían del mismo que solo era válido realizar el estudio a un miembro, ya que los otros, al ser familiares (normalmente padres-hijos), invalidaban el estudio estadístico. En otros casos, en los que realizábamos nosotros mismos la extracción a algún paciente gitano ingresado, resultó ser HIV +, ó tenía hepatitis, por lo que no aceptaban la muestra en el laboratorio. En otras ocasiones, llevábamos la muestra cuando el laboratorio no estaba dispuesto para el estudio, con lo que quedaba invalidada; y en otras ocasiones, extrañamente esa muestra se estropeaba y no era válida. Por ello, el estudio del HLA en los gitanos, ha sido el objetivo más complicado, difícil y casi inalcanzable, con el que nos hemos enfrentado. No obstante, hemos conseguido 16 resultados en unos siete años de intentos. No es una cifra satisfactoria, pero nos ha valido para sacar conclusiones estadísticas.

Con los resultados obtenidos por medio de estos tres frentes : biopsias, HLA y protocolos clínicos, hemos querido averiguar todos aquellos factores que puedan contribuir a la presencia de alteraciones del colágeno en la cicatrización patológica. Pero para conocer lo que es *anormal*, debemos saber previamente qué es lo *normal*, por ello comenzaremos este trabajo haciendo un recuerdo del proceso biológico de la cicatrización, enfocado desde todos los niveles, para averiguar posteriormente en cuál de ellos se altera el proceso y de qué forma.

Con estas investigaciones, así como con las experiencias clínicas a lo largo de casi 23 años, creemos que hemos aprendido algo sobre la cicatrización anómala, pero también sabemos que aún nos falta mucho por conocer. Esperamos que quienes tomen nuestra antorcha, tengan más suerte, más ahinco y más inteligencia que nosotros y terminen por averiguar lo que nosotros no hemos conseguido. Si nuestro trabajo les sirve de base y ayuda, nos daremos por satisfechos.

TEMA 5

MOTIVOS Y ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Cuando realizamos el primer trabajo para la Tesina, titulada “Etiopatogenia, Profilaxis y Tratamiento de la cicatrización hipertrófica y queloide”, adquirimos el compromiso con nosotros mismos, de continuar el estudio empezado, profundizando en su investigación.

En aquel primero, analizábamos las causas desde un punto de vista clínico, basándonos en la anamnesis de los pacientes y en la exploración física. Valoramos también las formas de evitar al máximo la presentación de cicatrices anómalas y expusimos nuestro tratamiento con los resultados.

Pero todo ello no era más que un primer escalón. Faltaba mucho más para poder responder a todas las preguntas.

Habíamos visto que la clave de la anomalía estaba en el colágeno; pero ¿por qué se produce tanto más colágeno en los queloides y por qué de esa manera desorganizada? ¿Por qué no aparece el catabolismo compensador suficiente, para equilibrar el anabolismo excesivo? **¿Qué era lo que fallaba, un exceso de anabolismo ó un defecto de catabolismo?**

Era evidente que existían muchas causas circunstanciales y locales para la aparición de las hipertrofias, pero ellas solas no eran las únicas, porque con las mismas circunstancias en otras personas no aparecían queloides. Así que debía existir una explicación genética, apoyada a su vez por el incuestionable hecho de la preferencia queloidea por la raza negra y dentro de la raza blanca, por las personas de piel más oscura, salvo la excepción de la raza gitana, que no los sufren, aún proviniendo de la raza hindú, en la que sí aparecen queloides.

Por tanto sería interesante un estudio comparativo entre el HLA de los gitanos, (si se pudiera conseguir un número mayor de casos, que los dieciseis conseguidos por nosotros) y el de los indios, para ver dónde radica esa diferencia, que puede ser la clave.

Nosotros hemos podido averiguar la diferencia entre el HLA de los gitanos y el de los “payos” españoles, con y sin hipertrofias cicatrizales. La presentamos en el capítulo 8b, en el estudio del HLA, en el que realizamos el análisis estadístico entre los diversos grupos estudiados, comparándolo con el grupo control de 176 individuos, realizado por el Servicio de Inmunología de nuestro hospital, que tiene muy importantes trabajos publicados sobre estos temas.

Por otro lado, si en la Tesina ya realizábamos un estudio anatomo-patológico de los queloides, a nivel de microscopía óptica, hemos querido llegar más lejos en este campo. Nos faltaba averiguar qué pasa dentro de las células; qué componentes se alteran y cómo. Para ello hemos ido solicitando el estudio de ultraestructura de las biosias tomadas por nosotros antes y después de los tratamientos. El anatomo-patólogo, no solo

nos ha realizado este trabajo, sino que nos ha explicado también todo el proceso de un estudio ultraestructural y nos ha hecho un análisis comparativo entre las biopsias realizadas.

Queríamos, en definitiva, conocer desde todos los ángulos posibles, el proceso y las circunstancias que afectan a la cicatrización, para encontrar dónde falla y a qué se debe ese fallo.

Por ello empezamos aquí a hacer un repaso al proceso normal de la cicatrización en las heridas. Describimos las últimas teorías sobre bioquímica celular que hemos encontrado². Repasamos también las reacciones hormonales³ que afectan a este proceso. La influencia genética⁴. Volvemos a estudiar el colágeno según los conocimientos más actuales* y finalmente hacemos hincapié en el proceso inmune⁵, dada la gran influencia que existe entre las reacciones inmunes y la presencia de queloides.

Así, seguimos escalonadamente todos los pasos que han de recorrer los elementos celulares, desde su producción a nivel intracelular, bajo las influencias genéticas y hormonales, hasta su presencia excesivamente proliferada, por las influencias circunstanciales que los alteran y afectan y que vemos directamente en las imágenes fotográficas de las biopsias con microscopio electrónico. De ese modo, podremos sacar alguna conclusión sobre los factores que alteran el metabolismo del colágeno en la cicatrización patológica.

A lo largo de este trabajo y según se relacionen con los diferentes temas y capítulos, haremos alusión a otros estudios publicados por otros autores sobre estas cicatrices, así como a los diversos tratamientos aplicados por otros colegas.

No obstante, el tema de los queloides, no es muy conocido ni publicado, si se compara con cualquier otro tema de investigación médica. Es más, nos sorprende el profundo desconocimiento que sobre ello existe entre la generalidad de la profesión médica, ignorándose por desgracia, que los queloides se tratan y resuelven con buenos resultados. Y éste ha sido también uno de los mayores motivos que nos ha impulsado a realizar no solo este trabajo, sino a tratar a cientos de pacientes, que se daban por "deshauciados" de su problema.

Queremos por tanto, ampliar el conocimiento sobre este campo y hacer llegar el mensaje, de que esta patología tiene solución, aunque sea a veces más lenta de lo deseable.

TEMA 6

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Desde el año 1985, comenzamos a planear este nuevo estudio. Los objetivos eran:

A) Realizar un número suficiente de biopsias para microscopio electrónico a pacientes con cicatrices queloides ó hipertróficas, antes y después del tratamiento, para valorar los cambios ocurridos intracelularmente y conocer las diferencias provocadas con el tratamiento. Dado que era arriesgado realizar las biopsias post-tratamiento, porque podrían aparecer nuevos queloides, solo lo realizamos en muy pocos pacientes y después de explicarles muy bien el riesgo que corrían, aunque estuvimos controlando muy de cerca el proceso y conseguimos evitar recidivas, con un tratamiento muy precoz de esa lesión producida por nosotros. En otros casos realizamos la biopsia equivalente a un post-tratamiento, en un paciente que teniendo dos cicatrices, (una queloidea y otra normal), le tomábamos muestra de ambas, dado que la cicatriz “buena”, era similar a la post-tratada.

De este modo hemos conseguido 29 biopsias, cuyo estudio comparativo es suficientemente elocuente y se expone en el capítulo 8a.

B) El segundo objetivo importante era el estudio genético diferenciado entre los pacientes que hacían hipertrofia cicatrizal y los que no la hacían. Hemos conseguido finalmente, realizar el HLA a 193 pacientes, de los 320 protocolizados. De esos 193 estudios del HLA, hemos desglosado los siguientes grupos para análisis comparativo estadístico:

- 40 pacientes de cirugía cardíaca con hipertrofias.
- 47 pacientes de cirugía cardíaca sin hipertrofias.
- 30 pacientes con acné y cicatrices secundarias a éste, hipertróficas.
- 57 pacientes con cicatrices hipertróficas por otras causas.
- 4 pacientes con buena cicatrización, por diversas causas.
- 16 personas de raza gitana, que no presentan hipertrofias.

En el capítulo 8b presentamos los estudios estadísticos comparativos entre estos grupos, relacionándolos entre sí y con un grupo control de 176 individuos sanos.

Hemos de aclarar con relación al capítulo del HLA, que durante los primeros años, aún no se podían identificar alelos de clase II (HLA-DR y HLA-DQ), solo los de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), por lo que hay una serie de pacientes en los que no aparecen aquellos alelos. No obstante, el número conseguido a posteriori, es suficiente para hacer una valoración estadística.

C) El tercer objetivo era realizar un protocolo más amplio que el realizado previamente para la Tesina, que nos recogiera un número mayor de datos que creíamos necesarios para este trabajo. Este protocolo presenta 27 cuestiones, con diversas posibles respuestas cada una. Lo presentamos en el capítulo 8d.

Uno de los puntos de este protocolo, era el seguimiento de la evolución de la cicatriz. Ésto ha sido realmente difícil de incluir en un programa informático, porque a la hora de describir la disminución progresiva de una ó varias cicatrices en las que

incluimos una medida tridimensional, no era posible describir con números, el hecho de que unas partes han cedido, pero queda otro fragmento ó zona más resistente ó recidivante y que es la causa de la prolongación del tratamiento. En estos casos hemos tenido que dar una dimensión "media", que se pudiera ajustar de algún modo a los dígitos que nos exigía el protocolo. En la estadística hay que responder que el tratamiento de tal cicatriz, duró cinco años, porque no se puede expresar con fríos números, que el 90 % de la cicatriz se había resuelto a los seis meses y un extremo de un 10 %, recidivaba varias veces y obligaba a tratar de nuevo al paciente, pasados algunos meses de su alta. De estos casos que se nos repetían con frecuencia, solo podemos referir que el tiempo total de remisión de la cicatriz era de cinco años.

El análisis estadístico y los gráficos correspondientes de este protocolo, lo hemos realizado con la intención de ver por un lado las causas clínicas y circunstanciales de la cicatriz, su evolución con los diversos tratamientos y los resultados relacionados con el factor tiempo.

Aquellas conclusiones que ya vimos al realizar la Tesina, no volvemos a estudiarlas, pero sí las consideraremos al valorar estos resultados.

Para aplicar a los pacientes estos protocolos, decidimos numerarlos, con lo que al irlos asignando a cada persona, según fueran par ó impar, les correspondía tratamiento con triamcinolona y compresión, ó con silicona, respectivamente. A los pocos meses, vimos que habían bastantes pacientes a los que la silicona no hacía efecto, e incluso a algunos les producían reacciones cutáneas como prurito ó eczemas, por lo que teníamos que cambiarles el tratamiento y pasarles a la triamcinolona.

En cualquier caso y salvo muy pocos pacientes que hemos perdido de vista cuando iban evolucionando bien, pero a los que aún no habíamos dado de alta, todos los demás los hemos seguido hasta tener el caso resuelto.

Hemos relizado fotos de muchos de ellos, antes y después del tratamiento, aunque aquí solo presentaremos algunas, por razones obvias.

Este trabajo ha combinado en todo momento la labor asistencial con la investigadora, por lo que ésta se ha visto condicionada y supeditada a aquella. Así cuando pretendíamos establecer un calendario de tratamiento, basado en realizar las primeras infiltraciones cada semana, hasta ver una bajada importante del relieve cicatrizal, para luego espaciarlas progresivamente, como todo tratamiento con corticoides, nos encontramos con que en nuestra consulta se nos juntaban hasta 80 pacientes, ya que teníamos que atender no solo a éstos, sino a todos los demás procedentes de la cirugía programada, de urgencias, nuevos, interconsultas, etc. habida cuenta que formamos parte de un equipo de Cirugía Plástica, de un hospital con enorme presión asistencial. Ello nos obligaba muy a nuestro pesar, a alterar en ocasiones el calendario de tratamiento, sobre todo cuando aparecían periodos vacacionales, bajas de personal, cirugía imprevista u otras causas, lo cuál repercutía negativamente en la evolución de las cicatrices de una forma evidente, apareciendo recidivas en los casos en los que habíamos espaciado las infiltraciones más de lo debido.

No obstante, hasta ésto nos ha servido para constatar la importancia de ese calendario en el tratamiento, para que resulte eficaz.

Haremos un comentario a parte, sobre el tratamiento con laser de He.Ne. que no entra en este protocolo, pero que tuvimos ocasión de poner en práctica años atrás, a un pequeño grupo de pacientes.

D) El último objetivo, el más pretencioso y difícil, era aunar todos los diferentes trabajos, relacionarlos y colocarlos como las piezas de un rompecabezas, e intentar encontrar la imagen y el mensaje de ese rompecabezas.

Ya sabíamos a nivel clínico, lo que observaban nuestros ojos y habíamos leído las experiencias de otros. Si lográbamos concatenar toda la evolución, desde el inicio de una lesión cutánea, analizando lo que ocurre en el retículo endoplásmico encargado de producir colágeno, las reacciones bioquímicas, las transferencias del ARN, las influencias hormonales; si conseguíamos ver el resultado de estos procesos con el microscopio electrónico, con el óptico y con nuestros ojos y si además conocíamos la relación genética que podía intervenir en todos esos procesos, tal vez podríamos saber algo más sobre la aparición del colágeno y su espectacular crecimiento en los queloides.

Para ello hemos estudiado también un grupo humano, en el que no parecen presentarse queloides, los gitanos. Hemos realizado el HLA a un grupo de 16; hemos explorado muchos individuos de esta etnia, que presentaban cicatrices por diversas causas, pero no hemos encontrado entre ellas ninguna hipertrófica. Hemos preguntado sobre la evolución de las cicatrices de quemaduras en niños gitanos y al contrario que en los demás niños, que después de los cinco años hacen grandes hipertrofias post-quemaduras, en aquellos evolucionan de forma muy favorable, sin hipertrofias.

El comparar las causas tanto genéticas como circunstanciales, entre gitanos y no gitanos, debía aportarnos alguna luz.

Finalmente, al realizar el análisis conjunto de todos los resultados, las discusiones y el resumen, es cuando esperábamos hallar algo interesante para comunicar, ya que todas las piezas por separado, eran de valor muy relativo y lo que nos importaba era poder encajarlas todas.

Esto lo haremos al final.

TEMA 7

EL COMPORTAMIENTO DE LAS HERIDAS NORMALES Y PATOLÓGICAS

7A).- NIVEL CELULAR

El Sistema Retículo-Endotelial tiene función fagocítica y formadora de cuerpos inmunes.

Los *histiocitos*, son células del S.R.E., que tienen capacidad fagocitaria y que después de haber ejercido esta función en los tejidos inflamados y/o lesionados, son capaces de convertirse en *fibroblastos*, los cuales formarán y depositarán colágeno, para reparar la solución de continuidad. Además los histiocitos pueden aumentar de volumen y con movimiento ameboide, atravesar los tejidos, siendo entonces denominados macrófagos. Estos llegan a los tejidos inflamados y ayudan a destruir los agentes infectantes ó los tejidos necróticos.

Los fagocitos tienen carga electronegativa en su superficie, al igual que la mayoría de las sustancias y células del organismo. En cambio las partículas extrañas y los tejidos necrosados, son electropositivos, por lo que son atraídos y fagocitados por los macrófagos. Si la partícula extraña tiene la superficie áspera, también es fagocitada.

Por otro lado, el organismo tiene un mecanismo para provocar fagocitosis, consistente en combinar las partículas extrañas con moléculas de globulinas llamadas opsoninas, ésto hace que las partículas sean adheridas al fagocito y consecuentemente fagocitadas.

Recordemos que los leucocitos ó granulocitos, se dividen en a) acidófilos (=eosinófilos), b) basófilos (=células cebadas de Ehrlich) y c) neutrófilos.

Al producirse la lesión, aparece la respuesta inflamatoria aguda en el tejido conectivo subepitelial. Los leucocitos neutrófilos son los primeros en aparecer en el lugar de la lesión.

La mayor parte de los tejidos inflamados, liberan una globulina denominada Factor de Estimulación de Leucocitosis. Este F.E.L. difunde hacia la sangre y de ahí a la médula ósea, donde se producen dos acciones: En primer lugar, se libera gran cantidad de granulocitos, especialmente neutrófilos, (la cantidad de granulocitos en reserva en la

médula ósea, es de 30 a 40 veces la que hay circulante en sangre), lo cuál se logra en pocos minutos, llegando entonces a haber en la sangre, unos 20.000 a 30.000 por ml. En segundo lugar, aumenta la producción de esos granulocitos en la médula ósea. Ésta solo tiene reservas para uno ó dos días, hasta que aumente su producción.

Los macrófagos provienen en primer lugar de los histiocitos tisulares, que en pocos minutos se transforman en macrófagos, adoptan movimientos ameboides y emigran por quimiotaxis a la zona de la lesión (atracción en función de la polaridad). Estas células constituyen la primera línea de defensa durante la primera hora, pero su número no es muy elevado. Al cabo de unas horas, los neutrófilos pasan a ser la principal línea defensiva, alcanzando su máxima eficacia en el plazo de seis a doce horas.

Para entonces, gran número de monocitos han empezado a entrar en los tejidos, procedentes de la sangre. Ahí modifican sus características: Se hinchan, presentan movimientos ameboides y se dirigen por quimiotaxis a los tejidos lesionados. Finalmente, la fuente principal de macrófagos, la constituyen los linfocitos de la sangre, pues un gran número de ellos invaden el tejido lesionado, aproximadamente entre la décima y la duodécima hora. Luego en el plazo de una hora más, sufren cambios progresivos, primero hacia monocitos y luego hacia macrófagos.

La zona afectada se vuelve ácida y los neutrófilos no pueden vivir en ese medio, por el contrario los macrófagos viven bien en medios ácidos y es en ellos, donde sus enzimas proteolíticas resultan más activos. Por ello, pasadas las primeras horas de inflamación, los neutrófilos dejan de ser eficaces y la desviación de neutrófilos a macrófagos, tiene una finalidad concreta.

En las heridas cutáneas, al cabo de unas 24 horas, se engruesa la epidermis en los labios de la herida, por actividad mitótica de las células basales, y entre 24 y 48 horas después, crecen hacia abajo espolones de células epiteliales en ambos lados de la herida, para fusionarse en la línea media. La continuidad epidérmica, se produce mucho antes de reaccionar el tejido conectivo subyacente. Aproximadamente al tercer día, los histiocitos reconvertidos en fibroblastos, hacen su presencia para comenzar la reparación tisular, mediante la formación de tejido colágeno y a su vez se empiezan a formar yemas capilares.

El tejido fibroblástico vascularizado, invade el espacio de la incisión; la rapidez de avance es de más ó menos 0'2 mm por día, en el coágulo que rellena el espacio. Esto se realiza por división mitótica de los fibroblastos y de las células endoteliales. La mayor actividad proliferativa del endotelio, ocurre cerca de la punta en crecimiento de la yema capilar, empujando esta punta hacia adelante. En esos momentos ya hay fibras colágenas en los labios de la incisión, pero verticalmente, no en puente.

Al quinto día, el espacio de la incisión está ocupado por tejido conectivo fibroblástico, vascularizado y laxo, rico en sustancia fundamental. Las yemas capilares producen conductos continuos al unirse por ambos lados. En ese momento la

vascularización es máxima. Las fibrillas colágenas se hacen más abundantes y la epidermis recupera su grosor normal.

En la segunda semana se produce acumulación de colágeno y proliferación de fibroblastos dentro del tejido conectivo incisional. Han desaparecido los leucocitos, el edema y la mayor vascularización.

El tejido conectivo celular que ocupa la incisión, comienza a comprimir los conductos vasculares. En esta etapa comienza el periodo de palidecimiento por aumento del colágeno. Este fenómeno se acompaña de contracción y desaparición de los conductos capilares.

La resistencia a la tracción de la herida es menor a la de la piel normal y se necesitan de varios meses a un año, para que alcance su fuerza mecánica máxima.

Al final del primer mes, la cicatriz es tejido conectivo celular, aún demasiado vascularizado, pero sin infiltrado inflamatorio y cubierto de epidermis intacta.

La proliferación constante de fibroblastos y el aumento de colágeno, aumenta la presión mecánica sobre los conductos vasculares y en los meses siguientes disminuye cada vez más la vascularización.

7B) NIVEL INTRACELULAR

Dentro de una célula,² tal como las vemos al microscopio electrónico, nos encontramos con:

- A) el núcleo.
- B) el nucleolo, dentro del anterior.
- C) el Citoplasma con las organelas: a) Retículo Endoplásmico Rugoso y Retículo Endoplásmico Agranuloso; b) Aparato de Golgi; c) Mitocondrias; d) Ribosomas; e) Lisosomas; f) Gránulos de glucógeno y/o otros gránulos secretorios.
- D) Membrana celular.

A).- El núcleo celular está lleno de cromatina, la cual está formada por las cadenas polipeptídicas de ADN que forman los **genes**, siendo éstos *las unidades de material hereditario que ocupan un locus definido en un cromosoma*. Recordemos que los genes alélicos, son los que ocupan loci correspondientes en un par de cromosomas. Gen estructural, es el que forma moldes para el ARN mensajero. Gen funcional, es el que activa o inactiva el gen estructural.

B).- El nucleolo o plasmosoma, es un cuerpo único ó múltiple, contenido dentro del núcleo.

C).- El citoplasma o protoplasma, es la sustancia constitutiva de la célula, -con exclusión de núcleo-, que contiene gran cantidad de agua; es más ó menos coloidal y contiene todas las organelas:

- *Retículo endoplásmico*: Es una red de estructuras tubulares y vesiculares, situadas en el citoplasma celular. Estos espacios tubulares están rellenos de matriz endoplásmica (líquido) y están en continuidad con el espacio existente entre las dos membranas que envuelven al núcleo. También debe estar conectado con el exterior de la célula.

- *Ribosomas o gránulos de Palade*: Son gránulos pegados a la superficie interna del R.E.R. (retículo endoplásmico rugoso), que adquiere este nombre de rugoso, debido precisamente a la imagen que le confieren los ribosomas. Estos tienen un diámetro aproximado de unos 150 Å. El retículo endoplásmico en estas zonas, también se denomina ergastoplasma. Los ribosomas están formados por ácido ribonucleico, que interviene en la síntesis de las proteínas celulares. Donde no hay ribosomas adheridos, el retículo endoplásmico se llama *agranuloso*; parece ser que éste, ayuda a sintetizar sustancias lipídicas y a transportar sustancias secretorias al exterior de la célula.

El ribosoma es un complejo de más de 50 proteínas diferentes, asociadas a varias moléculas de ARNr (estructural). Cada ribosoma funciona como una gran máquina sintetizadora de proteínas, en la que las moléculas de ARNt (de transferencia), se colocan por sí mismas, para leer el mensaje genético codificado en la secuencia de las moléculas de ARNm (mensajero).

El ribosoma se fija primero en un punto específico de la molécula de ARNm que establece la pauta de lectura y determina el extremo amino-terminal de la proteína. Luego, según se desplaza el ribosoma a lo largo de la molécula de ARNm, va traduciendo, codón a codón, la secuencia de nucleótidos, a secuencia de amino-ácidos, utilizando moléculas de ARNt, para añadir amino-ácidos al extremo por el que la cadena polipeptídica está creciendo. Cuando el ribosoma llega al final del mensaje, tanto él,

como el extremo carboxilo de la proteína recién sintetizada, se liberan del extremo 3' de la molécula de ARNm, saliendo al citoplasma.

Los ribosomas son altamente eficaces: en un segundo, un solo ribosoma bacteriano, puede añadir unos 20 amino-ácidos a una cadena polipeptídica en formación.

Hay ribosomas libres y ribosomas unidos a membrana; éstos están unidos a la cara citoplásmica del retículo endoplásmico y se dedican a la síntesis de proteínas, que son simultáneamente translocadas al lumen del retículo endoplásmico. Los ribosomas libres, no unidos a ninguna membrana, fabrican todas las demás proteínas codificadas por el núcleo.

Ambos tipos de ribosomas son idénticos, solo difieren en el tipo de proteína que están fabricando en un momento dado. Cuando un ribosoma empieza a fabricar una proteína con un péptido-señal para el retículo endoplásmico, la propia señal dirige al ribosoma a la membrana de aquel. Cuando varios ribosomas se unen a una misma molécula de ARNm, forman un polirribosoma.

Si una molécula de ARNm, codifica para una proteína que no tiene el péptido-señal para el retículo endoplásmico, el polirribosoma que forma, permanece libre en el citoplasma y la proteína producto de esta síntesis, es descargada en el propio citoplasma. Por tanto solo se unen a las membranas rugosas del retículo endoplásmico, aquellas moléculas de ARNm, que codifican para proteínas que tienen un péptido-señal del R.E. Las moléculas de ARNm que codifican para todas las demás proteínas, permanecen libres en el citoplasma. Parece que cada ribosoma individual, se mueve al azar entre estas dos poblaciones de moléculas de ARNm segregadas.

- *Complejo de Golgi*: Puede ser una parte especializada del retículo endoplásmico. Es un conjunto de cisternas denominados dictiosomas, con cara cis y cara trans, formado por cuatro ó más capas de vesículas delgadas, en forma de pila de platos, con membranas similares a las del R.E. Hay conexiones directas entre el retículo endoplásmico y el Aparato de Golgi. Este es muy manifiesto en las células secretoras. Se cree, que su función es la del almacenamiento de sustancias secretorias y preparación de éstas para su secreción final. En el Aparato de Golgi se procesan las cadenas de oligosacáridos.

- *Partículas dispersas en el citoplasma*: glóbulos de grasa neutra; gránulos de glucógeno; ribosomas; gránulos secretorios; mitocondrias y lisosomas.

- *Mitocondrias ó condriomas*: Son los elementos encargados de la función energética celular. Miden desde centésimas de milimicras, hasta 1x7 micras. Tienen doble membrana de la misma estructura que el núcleo y por dentro, tienen forma de anaqueles interpuestos, donde están los enzimas oxidativos. Cuando los elementos nutritivos y el oxígeno entran en contacto con estos enzimas, se combinan para formar CO₂ y H₂O y la energía liberada, se utiliza para sintetizar el ATP. Este difunde a toda la célula y libera la energía almacenada, donde se necesite para llevar a cabo las funciones celulares. Las mitocondrias contienen un tipo especial de ADN, similar pero diferente del que hay en el núcleo. El ADN controla la duplicación celular y las mitocondrias, parece que se duplican ellas mismas, tantas veces cuanto energía requiera la célula.

Las mitocondrias son orgánulos móviles y plásticos, que cambian de forma y tamaño, formando en algunas células, largos filamentos ó cadenas móviles.

- *Lisosomas*: Son estructuras de 250 a 750 milimicras, rodeadas de membrana lipoprotéica. Están llenos de gránulos de 55 a 80 A°, que son agregados proteínicos de enzimas hidrolíticos (digestivos); éstos, desintegran los compuestos orgánicos en dos ó más partes, combinando el hidrógeno de una molécula de agua, con parte del compuesto, y la porción hidroxilo de la molécula de agua, con el resto del compuesto. Así, por ejemplo, las proteínas se hidrolizan en aminoácidos y el glucógeno en glucosa.

Los lisosomas tienen más de una docena de hidrolasas ácidas. Las sustancias que digieren principalmente, son proteínas, ácidos nucleicos, mucopolisacáridos y glucógeno.

Funciones del retículo endoplásmico:

a).- Secreción de proteínas. (En las células glandulares interviene también el Aparato de Golgi). La proteína se sintetiza en los ribosomas, luego es enviada por éstos mismos, a los túbulos del retículo endoplásmico, donde forma pequeños gránulos que se dirigen por los túbulos hacia el complejo de Golgi, llegando a éste al cabo de varios minutos u horas. En el complejo de Golgi, se condensan formando gránulos coalescentes que luego se evaginan a través de la membrana del complejo de Golgi, hacia el citoplasma celular, para constituir los gránulos secretorios, los cuales están envueltos en la parte correspondiente de la membrana del Aparato de Golgi cogida en la evaginación, y que luego son secretados al exterior de la célula.

b).- Secreción de lípidos. Es más o menos igual, pero se realiza en la porción *agranulosa* del R.E.

c).- Liberación de la glucosa desde los almacenamientos de glucógeno en las células, que se almacena en forma de gránulos, junto al R.E. *agranuloso*. Las reacciones químicas de polimerización de la glucosa para convertirse en glucógeno, ocurren en el hialoplasma, (porción más fluida del citoplasma), pero el R.E. realiza una función de transporte, llevando la glucosa al lugar de formación del glucógeno y retirando la glucosa del lugar donde el glucógeno se desintegra.

Pinocitosis:

Es el englobamiento de una sustancia situada fuera de la célula, para introducirla dentro de la misma. La pinocitosis ocurre para introducir dos tipos de sustancias: las proteínas y las soluciones concentradas de electrolitos. La única forma que tienen las proteínas de entrar en las células es por pinocitosis.

Fagocitosis:

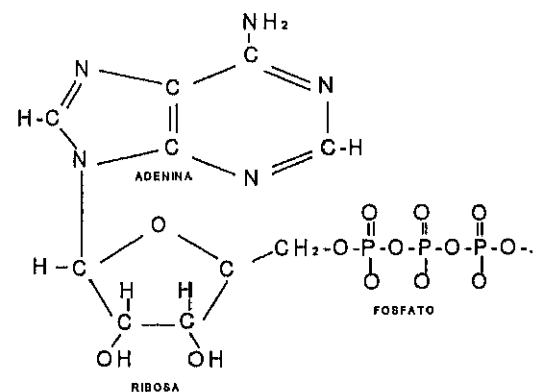
Es una función similar a la pinocitosis, pero para partículas mucho más grandes, como bacterias, etc. Es una función de los leucocitos.



7C) NIVEL BIOQUÍMICO

La energía intracelular

El ATP es la “moneda de cambio”. Cuando el ATP (sintetizado preferentemente en las mitocondrias), libera su energía, se separa un radical de ácido fosfórico y se forma el ADP. Una vez más, la energía proporcionada por los nutrimentos celulares, hace que el ADP y el ácido fosfórico, se recombinen formando un nuevo ATP. Estos procesos se producen constantemente.



Cuando han penetrado en las células, la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos, quedan sometidos en el citoplasma a la acción de los enzimas, los cuales convierten la glucosa en ácido pirúvico (glucolisis) así como convierten a los ácidos grasos y a la mayoría de los aminoácidos, en ácido aceto-acético.

Una pequeña cantidad de ATP, se transforma en ADP, gracias a la energía liberada en la conversión de glucosa a ácido pirúvico, pero esta cantidad de energía es muy pequeña, para el total del metabolismo energético de la célula. Con mucho, la mayor parte del ATP formado en las células, es sintetizado en las mitocondrias.

Tanto el ácido pirúvico, como el aceto-acético, se convierten en el compuesto Acetil-CoA, que es transportado junto con el oxígeno a través de la membrana mitocondrial, hacia la matriz de las mitocondrias. Aquí es atacado por una serie de enzimas y sufre disolución en una serie de reacciones químicas, denominadas Ciclo de Krebs o del ácido tricarboxílico, llegando a descomponerse en sus elementos atómicos de H y CO₂. El CO₂, sale de las mitocondrias y finalmente de las células.

Los átomos de H se combinan con sustancias portadoras y van a parar a los anaqueles mitocondriales. Unidos a estos anaqueles, están los enzimas oxidativos, que con reacciones adicionales, hacen que los átomos de hidrógeno, se combinen con el O₂. Los enzimas están dispuestos en los anaqueles, de manera que los productos de una

reacción, se transportan inmediatamente al enzima siguiente, luego al siguiente y así sucesivamente, hasta que se completan todas las reacciones.

Durante el curso de éstas, la energía liberada en la combinación del oxígeno con el hidrógeno, se utiliza para producir cantidades enormes de ATP, partiendo del ADP. El ATP, sale luego de las mitocondrias hacia el citoplasma y el nucleoplasma, usándose su energía para las funciones celulares.

FUNCIONES CELULARES Y ATP

El ATP se utiliza para estimular tres funciones celulares:

- 1).- Transporte de membrana. (El ATP proporciona la energía necesaria para transportar la glucosa a través de la membrana).
- 2).- Síntesis de compuestos químicos. (Estimula la síntesis de proteínas por los ribosomas).
- 3).- Trabajo mecánico. (Proporciona energía para la contracción muscular).

Además del transporte de glucosa a través de la membrana, también se transportan iones (Na, K, Ca, fosfato, cloruro, ácido úrico, hidrogeniones y otras sustancias).

A veces el 30% de la energía del ATP, se utiliza para el transporte de membrana.

Frecuentemente hasta el 75% de la energía del ATP, se utiliza en la síntesis de proteínas, (una sola molécula de proteínas, puede estar compuesta por miles de aminoácidos, unidos por enlaces peptídicos).

El movimiento celular, se refiere tanto a la contracción de las miofibrillas del músculo esquelético, como a las de los músculos lisos o al cardíaco. Este movimiento celular, se refiere así mismo al ciliar y al ameboide.

En 1955 Dunphy y Udupa publicaron estudios sobre la bioquímica de las heridas, según los cuales, existe un acúmulo temprano en la herida, de sustancia fundamental, que contiene grandes cantidades de mucopolisacáridos sulfatados, que pueden descubrirse como **hexosaminas**.

En experimentos con animales sanos, se comprobó que en los tres ó cuatro primeros días de curación de la herida, esta sustancia aumentaba rápidamente su concentración, alcanzando una breve meseta, para disminuir después. Cuando el nivel de hexosamina disminuía, se descubría material rico en colágeno, en forma de hidroxiprolina en cantidades rápidamente crecientes y el ritmo de este crecimiento, era paralelo al aumento de la fuerza tensil de las incisiones en proceso de curación. El paralelismo entre la concentración de colágeno y la fuerza tensil de las heridas, ha sido comprobado repetidamente a partir de entonces.



7D) NIVEL HORMONAL

La médula de las glándulas suprarrenales, produce adrenalina y noradrenalina.⁶
La corteza de las glándulas suprarrenales, produce mineralcorticoides, glucocorticoides y andrógenos.

Las hormonas que nos interesan para este trabajo son las córtico-suprarrenales:

- a)- *Los mineral-corticoides* (aldosterona)
- b)- *Los glucocorticoides* (el cortisol)

Los mineral-corticoides actúan sobre los electrolitos de los líquidos extracelulares, en particular, sobre el Na, el K y los cloruros.

Los glucocorticoides elevan el nivel de glucosa en sangre. Pero quizá es más importante su papel sobre el metabolismo de las grasas y las proteínas.

La Aldosterona, aumenta la resorción del Na y de los cloruros en el túbulo renal, y aumenta la excreción del K por el riñón.

De ahí, que un aumento de la secreción de aldosterona, produzca disminución en las pérdidas de Na por orina. Y una disminución de la secreción de aldosterona, provoque pérdidas de hasta 12 gr. de Na al día, por orina; lo cuál representa la séptima parte del total de Na, que es de unos 84 gr.

Al aumentar la resorción tubular de sodio, aumenta la cantidad de sodio extracelular, pero no hay hipernatremia importante, porque aparece sed intensa, con lo que al beber, se diluye el sodio.

El aumento de la secreción de aldosterona, provoca alcalosis; la disminución de la secreción de aldosterona, produce acidosis.

Cuando se reabsorbe sodio en los túbulos renales, como reacción de intercambio, se produce excreción de iones de hidrógeno, proveniente de ácido carbónico, con lo que si se absorben más iones de sodio, se excretarán más iones de hidrógeno y quedarán libres en el líquido extracelular más iones de bicarbonato, lo que da lugar a la alcalosis.

Simultáneamente, el aumento de la secreción de aldosterona, provoca un aumento de la excreción renal de potasio. La hipopotasemia, provoca parálisis muscular, debido a la hiperpolarización de las membranas del nervio y de la fibra muscular, que impide la transmisión del potencial de acción.

Mecanismo de acción de la aldosterona

- 1.- La aldosterona se concentra en el núcleo de la célula del epitelio tubular.
- 2.- Luego la aldosterona, produce un aumento del ARN citoplásmico, elevándose la concentración de éste entre 20 y 50 minutos después.

3.- Después de 50 min. de exposición a la aldosterona, empieza a aumentar el transporte de sodio.

4.- A continuación, los tóxicos que bloquean la formación del ARN mensajero en el núcleo, ó que impiden la formación de enzimas proteínicos en los ribosomas, también suprimen el efecto de la aldosterona en el transporte de sodio.

Por tanto se supone que la aldosterona, actúa estimulando las moléculas específicas de ADN (genes), que controlan la resorción de sodio. Esto pone en marcha la síntesis de moléculas de ARNm específico, que a su vez originan la formación de enzimas específicos. Éstos catalizan las reacciones químicas relacionadas con el transporte de sodio, a través de la membrana celular.

La baja concentración de sodio en los líquidos extracelulares, es el mayor estímulo para la secreción de aldosterona.

El aumento en la concentración de potasio, aumenta la secreción de aldosterona.

Mecanismo de acción del cortisol⁷

El cortisol aumenta la gluconeogénesis hepática. Disminuye la reserva proteínica en todas las células corporales, salvo en las hepáticas, debido tanto a la disminución del anabolismo protéico, como al aumento del catabolismo en las proteínas ya existentes en las células.

El cortisol actúa en el proceso inflamatorio, mediante la estabilización de los lisosomas.

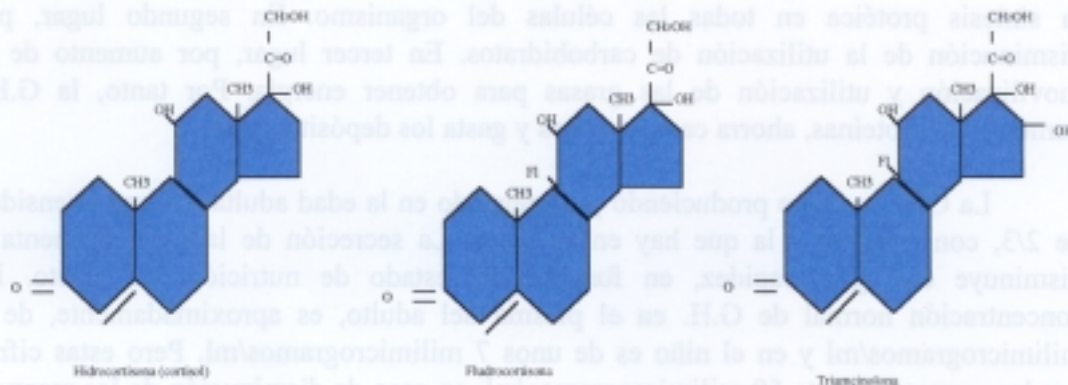
En la inflamación, nos encontramos con un escape de líquido similar al plasma, desde los capilares, hacia la zona lesionada adyacente. Este líquido se coagula. Por otro lado, aparece infiltración del área lesionada, por los leucocitos. Posteriormente hay curación, por crecimiento del tejido fibroso, apareciendo cicatriz.

Cuando hay una gran cantidad de cortisol, se bloquean todas las etapas del proceso inflamatorio. No se sabe bien por qué, pero se ha comprobado que el cortisol y otros glucocorticoides, estabilizan las membranas de los lisosomas, que resultan así más difíciles de romper, impidiendo la salida de los enzimas hidrolíticos que contienen, susceptibles de digerir las proteínas intracelulares.

El efecto estabilizador sobre la membrana del lisosoma, explica el efecto antiinflamatorio del cortisol, ya que evita la destrucción de tejido durante la inflamación por liberación de enzimas lisosómicos.

El cortisol también disminuye la formación de bradiquinina, potente vasodilatador que se forma en los tejidos inflamados; esta sustancia se libera desde una alfa-globulina, por el enzima proteolítico, calicreína.

El cortisol, también disminuye la permeabilidad capilar, lo cual disminuye el escape de proteínas hacia los tejidos inflamados.



La triamcinolona es la sustancia empleada en el tratamiento de queloides.

HORMONAS DE CRECIMIENTO

Hipófisis anterior: Aquí nos encontramos con la somatotropina (G.H.); con la corticotropina; la tirotropina; la hormona estimulante de foliculos; la hormona luteinizante; la hormona luteotrópica; y la hormona estimulante de melanocitos.

Hipófisis posterior ó neurohipófisis: Aquí se encuentra la hormona antidiurética y la oxitocina.

Mediadores hormonales intracelulares: AMP cíclico. Muchas hormonas actúan sobre las células, a través de la formación inicial en éstas, de la sustancia llamada AMP cíclico, (monofosfato cíclico de 3'-5'-adenosina, ó adenosín monofosfato).

Cuando se ha utilizado el AMP cíclico, tienen lugar los efectos hormonales en la célula. Es por tanto un mediador hormonal intracelular. La hormona estimulante, actúa a nivel de la membrana de la célula diana, tal vez combinándose con un receptor específico para esta hormona. Al combinarse esta hormona con su receptor específico, se activa el enzima "ciclase de adenilo" en la membrana; este adenil-ciclase, al contactar con el citoplasma, produce inmediatamente la transformación del ATP en AMP cíclico, que desencadena un determinado número de funciones celulares, antes de ser destruido.

Estas funciones, pueden ser por ejemplo, aumentar el número de enzimas celulares, modificar la permeabilidad celular, iniciar la síntesis de sustancias químicas específicas, etc.

La hormona del crecimiento, activa el metabolismo protéico. Produce crecimiento de todos los tejidos corporales, capaces del mismo. Causa aumento de volumen celular, e incrementa las mitosis, desarrollándose un mayor número de células.

El mecanismo fundamental del crecimiento, es en primer lugar, por aumento de la síntesis protéica en todas las células del organismo. En segundo lugar, por disminución de la utilización de carbohidratos. En tercer lugar, por aumento de la movilización y utilización de las grasas para obtener energía. Por tanto, la G.H., aumenta las proteínas, ahorra carbohidratos y gasta los depósitos grasos.

La G.H. se sigue produciendo y segregando en la edad adulta, en una intensidad de $\frac{2}{3}$, con relación a la que hay en la niñez. La secreción de la G.H., aumenta y disminuye con gran rapidez, en función del estado de nutrición del sujeto. La concentración normal de G.H. en el plasma del adulto, es aproximadamente, de 4 milimicrogramos/ml y en el niño es de unos 7 milimicrogramos/ml. Pero estas cifras pueden aumentar hasta 50 milimicrogramos/ml, en caso de disminución de las reservas corporales de proteínas ó carbohidratos.

De ahí que se encuentren cifras muy elevadas, durante aquellas enfermedades que se acompañan de consunción ó en inanición; la concentración de G.H., es un reflejo inverso del grado de depleción protéica.

Por ello, la G.H. forma parte de un sistema de regulación por retroalimentación: si los tejidos sufren malnutrición, especialmente por falta de proteínas, se secretan grandes cantidades de G.H., la cuál facilita la entrada de amino-ácidos a las células y tal vez, acelera la actividad del ARN para la producción de proteínas, con lo que mejora el estado nutricional celular, en cuanto a proteínas; ésto inhibe la producción de G.H. y se normaliza su cifra plasmática.

Hormona estimulante de melanocitos.

La M.S.H., se secreta en la pars intermedia de la hipófisis. Estimula los melanocitos que tienen melanina, entre dermis y epidermis.

La corticotropina de la adenohipófisis, también estimula los melanocitos, (tiene un 3% del efecto de la M.S.H.). Normalmente se secretan juntas, por lo que en los enfermos de Addison, en los que no hay hormonas corticosuprarrenales, se estimula la corticotropina y la M.S.H., dando lugar a una piel oscura.

La M.S.H. tiene la misma estructura en sus primeros 13 amino-ácidos, que los que tiene la cadena polipeptídica de la corticotropina, con 39 amino-ácidos.

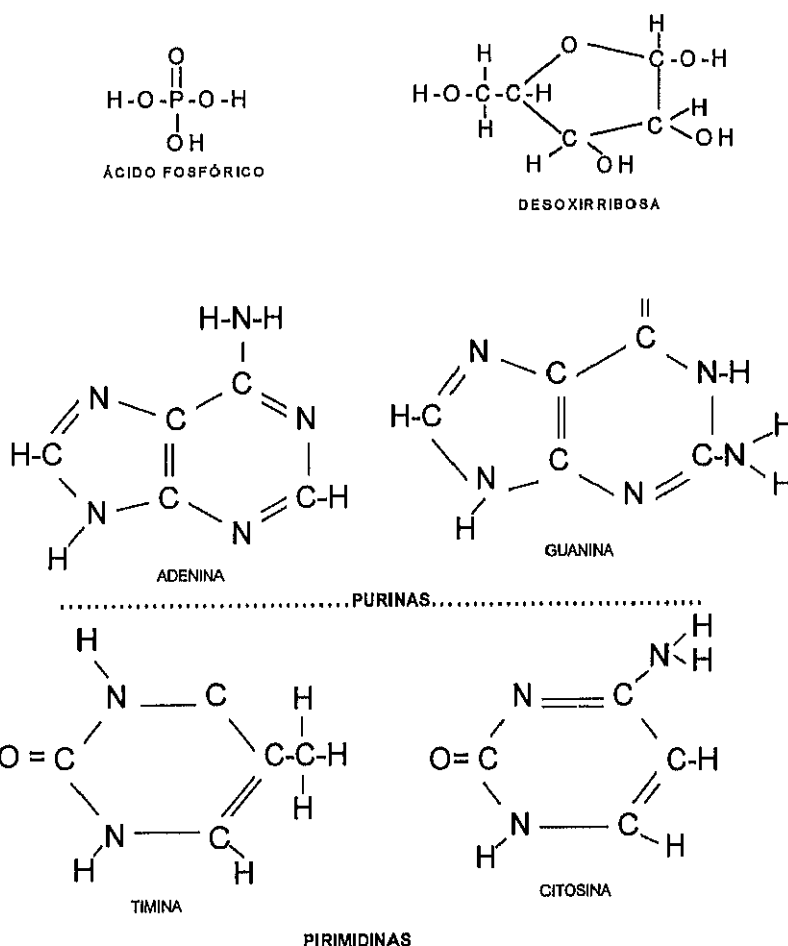


7E) NIVEL GENÉTICO

Control genético de la síntesis de proteínas⁴

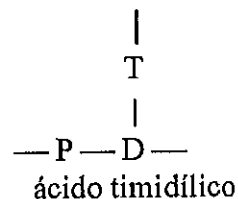
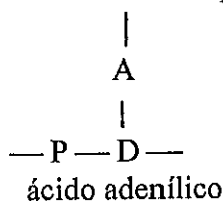
El gen, es una larga molécula helicoidal, formada por dos ramas de ácido desoxirribonucleico (ADN), con un peso molecular de varios millones. Los bloques básicos de construcción del ADN, son el ácido fosfórico, un azúcar -la desoxirribosa- y cuatro bases nitrogenadas, -dos purinas: adenina y guanina y dos pirimidinas: timina y citosina.

El ácido fosfórico y la desoxirribosa, forman las dos ramas helicoidales del ADN. Las bases, forman las conexiones entre las dos ramas. La primera etapa en la formación del ADN, es la combinación de una molécula de ácido fosfórico, una molécula de desoxirribosa y una base nitrogenada, -una de las cuatro-, para formar un nucleótido. Así se forman cuatro posibles nucleótidos: ácido adenílico, ácido timidílico, ácido guanílico y ácido citidílico. El ácido adenílico y el ácido timidílico, forman un par. El guanílico y el citidílico, el otro par.

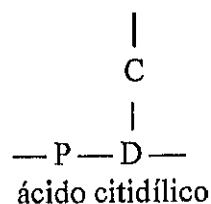
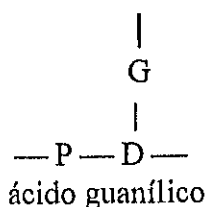


BASES NITROGENADAS

Los cuatro nucleótidos del ADN:



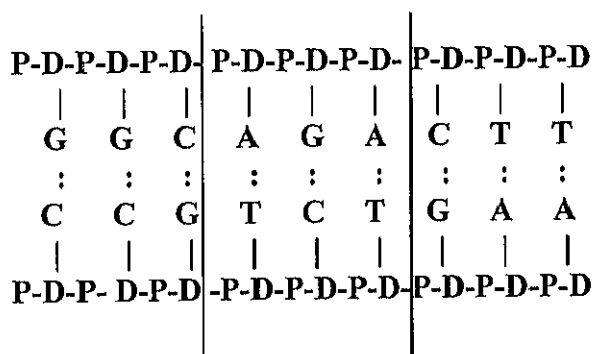
PAR N° 1



PAR N° 2

A= adenina; T= timidina; G= guanina; C= citosina; D= desoxirribosa; P= ác.fosfórico.

Los pares de nucleótidos, (adenílico + timidílico), (guanílico + citidílico), brindan los medios, por virtud de los cuales se fijan las dos tiras de la hélice del ADN. Un nucleótido de un par, se halla en una tira del ADN y el otro nucleótido del par, en la posición correspondiente de la otra tira y las dos se unen por enlaces reversibles y laxos.



El ácido fosfórico y la desoxirribosa, se alternan entre sí en las dos ramas, en tanto que los pares de nucleótidos, realizan la unión entre las dos ramas. En cada vuelta completa de una hélice de la molécula de ADN, hay diez pares de nucleótidos.

La importancia del gen, radica en su capacidad para controlar la formación de otras sustancias y lo hace mediante el *código genético*. Cuando se separan las dos ramas de la helicoide molecular del ADN, quedan expuestas las bases púricas ó pirimidínicas, que se proyectan a cada lado de la rama. Estas bases que se proyectan, forman el código genético. Las “palabras” del código, consisten en triplete de bases, ésto es, que cada

tres bases sucesivas, constituyen una “palabra” del código, y las palabras sucesivas del código, controlan la sucesión de amino-ácidos en las moléculas de proteína que va a ser sintetizada por la célula. La tira superior, tiene el código **G-G-C, A-G-A, C-T-T**.

Las “palabras” del código, originan la colocación de tres amino-ácidos : - alanina, serina y ácido glutámico-, en una molécula de proteína. Además, estos tres amino-ácidos, quedarán alineados en la molécula protéica, de la misma manera que está el código genético en la tira de ADN.

Tiene importancia, que algunas “palabras” del código, no obligan a los amino-ácidos a incorporarse a las proteínas, sino que llevan a cabo otras funciones en la síntesis de la molécula protéica, como **iniciar ó interrumpir** la formación de una molécula de proteína.

Para la síntesis protéica, intervienen tres tipos de ARN, *el mensajero, el de transferencia y el ribosómico*.

SÍNTESIS DEL ARN : Una de las tiras de la molécula del ADN que constituye el gen, actúa como plantilla para la síntesis de cada tipo de molécula de ARN. (La otra tira del ADN, no tiene función genética, pero actúa como réplica del propio gen).

Las palabras del código en el ADN, originan la formación de palabras de código complementarias ó codones, en el ARN. Los bloques de construcción del ARN, son similares a los de construcción del ADN, pero en lugar de usarse el azúcar desoxirribosa, se utiliza la ribosa. La segunda diferencia es que la timina es sustituida por el uracilo.

La siguiente etapa en la formación del ARN es la activación de los nucleótidos que se realiza añadiendo a cada uno de ellos, dos radicales fosfáticos, para formar trifosfato de nucleótido. Estos dos últimos fosfatos, están unidos al nucleótido, con enlaces fosfóricos de alta energía, provenientes del ATP. El resultado de este proceso, es que quedan grandes cantidades de energía disponible, que se utiliza en las reacciones químicas que acaban en la formación de la cadena de ARN.

Luego se combinan los nucleótidos activados con la tira de ADN. Esta combinación siempre se realiza según los pares :

<u>Base de ADN</u>	<u>Base de ARN</u>
guanina	citósina
citósina	guanina
adenina	uracilo
timina	adenina

Polimerización del ARN :

Cuando los nucleótidos de ribosa se han combinado con la tira de ARN, se alinean de forma adecuada para constituir palabras del código, complementarias de las palabras de la molécula de ADN. Entonces el enzima “polimerasa del ARN” hace que se separen los dos fosfatos extras, de cada nucleótido, liberando energía suficiente para que se formen enlaces entre los radicales sucesivos de ribosa y ácido fosfórico. Al ocurrir ésto, la tira de ARN, se separa de la de ADN y se transforma en molécula libre de ARN.

Una vez formadas las moléculas de ARN, son transportadas, -no se sabe cómo-, a todas las partes del citoplasma, donde van a efectuar otras funciones. El ARN es el componente de los ribosomas.

ARN mensajero. Proceso de transcripción.

El ARN que lleva el código genético al citoplasma, para formar proteínas, es el *mensajero*. Las moléculas de éste, están formadas por varios centenares ó millares de nucleótidos. El proceso de transferencia del código genético del ADN, al ARN mensajero, se llama transcripción. Las moléculas del ARN mensajero, son tiras rectas largas, suspendidas en el citoplasma. Estas moléculas, emigran hasta los ribosomas, donde se están elaborando moléculas de proteína.

Codones de ARN , para los diferentes amino-ácidos y para empezar y terminar una molécula protéica :

Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina.....	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagina.....	AAU	AAC				
Ácido aspártico.....	GAU	GAC				
Cisteina.....	UGU	UGC				
Ácido glutámico	GAA	GAG				
Glutamina	CAA	CAG				
Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina,	CUU	CUC	CUA	CUG		
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Fenilalanina	UUU	UUC				
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG		
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptófano	UGG					
Tirosina			UAU	UAC		
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Comenzar	AUG	GUG				
Interrumpir.....	UAA	UAG	UGA			

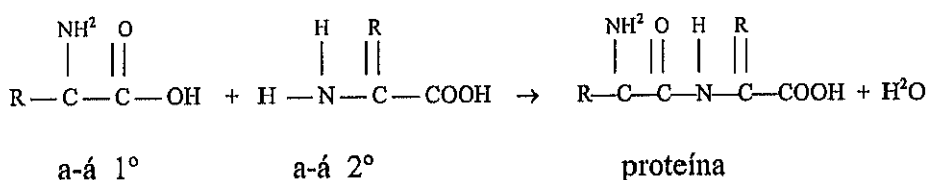
ARN de transferencia ó soluble, es el que transfiere las moléculas de amino-ácidos a las moléculas de proteínas, a medida que éstas se sintetizan. Hay un tipo separado de ARN de transferencia, para cada uno de los 20 amino-ácidos que se incorporan a las proteínas y cada uno de éstos, se combina exclusivamente con un tipo de amino-ácido y solo con uno. El ARN de transferencia, actúa de portador, para transportar su tipo específico de amino-ácido a los ribosomas, donde se forman las moléculas de proteínas. En los ribosomas, cada tipo específico de ARN de transferencia, reconoce una “palabra” particular del código genético en el ARN mensajero y envía el amino-ácido adecuado al lugar preciso, en la cadena de la molécula protéica que se está formando.

El ARN de transferencia, solo tiene unos 75 nucleótidos, siendo una molécula pequeña en comparación con el ARN mensajero.

ARN ribosómico. Constituye el 40 a 50 % de los ribosomas. El resto del ribosoma es proteína. Se desconoce en gran parte la función del ARN ribosómico, pero existe en partículas de diferentes dimensiones. El ARN de transferencia, junto con sus amino-ácidos fijados, se une primero a una de las partículas ribosómicas y luego a medida que el ARN mensajero pasa a lo largo ó a través del ribosoma, es liberado el amino-ácido para la proteína que se está formando y el ARN de transferencia, queda libre de nuevo en el citoplasma, para combinarse con otra molécula de amino-ácido del mismo tipo. Así el ribosoma actúa como una estructura física, encima de la cuál se forma la proteína, y su ARN, en alguna forma es necesario para que tenga lugar este proceso.

Una sola molécula de ARN mensajero, puede formar moléculas de proteínas en diversos ribosomas al mismo tiempo, estando estas moléculas de proteínas, en diferentes momentos de formación y habiendo simultaneamente varios -4 ó 5- ribosomas unidos a un solo ARN mensajero. Estos acúmulos de ribosomas, se llaman polirribosomas. Es importante que el ARN mensajero, puede originar la formación de una molécula de proteína en cada ribosoma y que NO hay especificidad de ribosomas, para determinados tipos de proteínas. El ribosoma, parece ser solamente, la estructura física donde tienen lugar las reacciones químicas.

Formación de proteínas mediante enlaces peptídicos entre los amino-ácidos :



7F) EL COLÁGENO

El colágeno⁷ es una proteína fibrosa, compuesta por una alta proporción de **prolina, hidroxiprolina y glicina** y pequeñas cantidades de amino-ácidos aromáticos y sulfurados. Es la única proteína que contiene *hidroxiprolina*, -casi un 14 %- y es precisamente en las zonas de la molécula colágena en las que hay hidroxiprolina, donde aparecen uniones que son atacadas por las colagenasas.

Contiene secuencias de amino-ácidos, que no se presentan en ninguna otra proteína: glicil-prolil-alanina y glicil-prolil-hidroxiprolina.

No posee al parecer, grupos terminales como otras cadenas polipeptídicas y es digerida por la tripsina y la pepsina, e hidrolizada por la colagenasa.

Está asociada a mucopolisacáridos, que envuelven la fibra a modo de gel y pueden ser extraídos, constituyendo solo un 1 % del total de mucoproteínas, que forman un 5 % de su peso.

La rigidez de la fibra de colágeno, se debe a la concentración de hidroxiprolina y a las uniones de hidrógeno, que le confieren la insolubilidad y resistencia características.

Son fibras birrefringentes al microscopio óptico y poco fluorescentes.

El colágeno es la proteína principal de la matriz extracelular. Constituye una familia de proteínas fibrosas muy características, secretadas por los fibroblastos, que son células del tejido conectivo. Son las proteínas más abundantes de los mamíferos, constituyendo aproximadamente el 25 % de la proteína total.

El rasgo más característico del colágeno, es su rígida estructura helicoidal de tres hebras. Éstas son tres cadenas polipeptídicas de colágeno, denominadas cadenas α (cada una de ellas contiene unos 1000 residuos de amino-ácidos), que enrolladas en forma de super-hélice, dan lugar a una molécula parecida a una cuerda, de unos 30 nm de longitud y 1'5 nm de diámetro. (nm = m μ).

Estas moléculas son ricas en glicina y prolina. Debido a su estructura en anillo, la prolina estabiliza una conformación helicoidal levógira, en cada una de las cadenas α de tres residuos de amino-ácidos por vuelta. La glicina es el amino-ácido más pequeño, ya que solo presenta un átomo de hidrógeno como cadena lateral. Se encuentra distribuido regularmente en la región central de las cadenas α constituyendo cada tercer residuo de amino-ácido, lo cuál permite que las tres cadenas se empaqueten de forma apretada, formando la super-hélice de colágeno. **Hasta ahora, se han identificado unos 20 tipos de cadenas α , cada una de las cuales está codificada por un gen diferente.** Aunque a partir de estos 20 tipos de cadenas, se pueden generar más de mil tipos de moléculas de colágeno tricatenario, sólo se han identificado diez tipos distintos de colágeno. Los tipos I, II, III y IV, son los mejor definidos.

Los tres primeros constituyen los colágenos fibrilares que se hallan en el tejido conjuntivo y sus derivados, aunque el tipo I es el más común.

Una vez secretados al espacio extracelular, estos tres tipos moleculares, se ensamblan en polímeros ordenados, denominados fibrillas de colágeno, las cuales son delgadas, -de 10 a 300 nm de diámetro-, filiformes, de varios micrómetros (= micras) de longitud y claramente visibles al microscopio electrónico.

Las fibrillas de colágeno se agregan formando grandes haces, de varias micras de diámetro, que al microscopio óptico se observan como fibras de colágeno.

Las moléculas de colágeno tipo IV, se hallan exclusivamente en las láminas basales. No forman fibrillas, sino que se organizan en láminas basales.

Los genes que codifican para las cadenas α son muy largos -30 a 40 kilobases- y contienen unos 50 exones. La mayoría de los exones, tienen 54 (ó múltiplos de 54) nucleótidos, lo cuál sugiere que estos colágenos, se originan por duplicaciones múltiples, de un gen inicial que contenía 54 nucleótidos. Éste no es el caso del colágeno tipo IV, que puede haber tenido una evolución diferente.

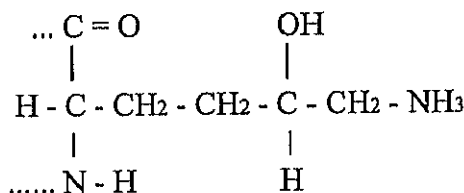
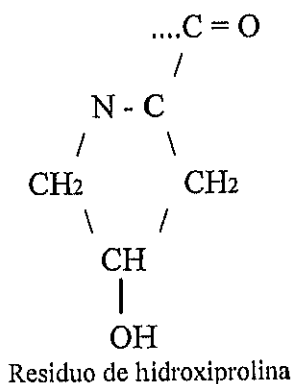
Cada una de las cadenas polipeptídicas del colágeno, son sintetizadas por los ribosomas unidos a membrana, e inyectadas al lumen del R.E.R., como grandes precursores, denominados procadenas α . Estos precursores, poseen en la región amino-terminal, el "péptido señal" necesario para el transporte de las proteínas de secreción, a través de la membrana del R.E.R. y además poseen otros amino-ácidos suplementarios, denominados propéptidos, situados en las regiones amino- y carboxi-terminales.

En el lumen del R.E.R., diversos residuos de prolina y lisina, son hidroxilados hasta convertirse en hidroxiprolina e hidroxilisina respectivamente. A continuación, cada procadena α se combina con otras dos, mediante enlaces de hidrógeno, formando moléculas helicoidales de triple hebra, denominadas procolágeno. Una vez secretadas al espacio extracelular, se eliminan los propéptidos, con lo que las diferentes formas de colágeno fibrilar, se transforman en moléculas de colágeno.

Solo se encuentra hidroxiprolina en las proteínas del colágeno y en ninguna otra. Se cree que los grupos OH de los residuos de hidroxiprolina, forman enlaces de hidrógeno entre las cadenas, colaborando en la estabilización de la hélice de triple hebra. Cuando se inhibe la hidroxilación de la prolina, (por ejemplo, por deficiencia de ácido ascórbico), se inhibe la formación de hélices de procolágeno.

Los colágenos se degradan constantemente, mediante las colagenasas, que son enzimas específicos, extracelulares.

Cada cadena α está constituida por secuencias: glicina-X-Y, donde X e Y, pueden ser cualquier amino-ácido, aunque uno de los más habituales, es la prolina.



Los 4 tipos principales de colágeno y sus propiedades

TIPO	<i>Fórmula molecular</i>	<i>Forma polimerizada</i>	<i>Características diferenciales</i>	<i>Distribución tisular</i>
I	$[\alpha_1(\text{I})]_2 \alpha_2(\text{I})$	Fibrilla	Bajo contenido en hidroxilisina y en glúcidos; fibrillas gruesas	Piel. Ligamentos. Tendones. Hueso. Córnea. Visceras. Es hasta el 90% del colágeno del organismo
II	$[\alpha_1(\text{II})]_3$	Fibrilla	Alto contenido en hidroxilisinas y en glúcidos. Fibrillas más delgadas que las del tipo I	Cartilago. Discos intervertebrales. Notocorda. Cuerpo vítreo.
III	$[\alpha_1(\text{III})]_3$	Fibrilla	Alto contenido en hidroxiprolina, y bajo contenido en hidroxilisina y en glúcidos	Piel. Vasos sanguíneos y vísceras
IV	$[\alpha_1(\text{IV})]_2 \alpha_2(\text{IV})$	Lámina basal	Muy rico en hidroxilisina y en glúcidos. Mantiene los propéptidos de la molécula de procolágeno.	Láminas basales

Los tipos I y IV, están compuestos por dos tipos de cadenas α , en tanto que los tipos II y III, sólo tienen un tipo de cadena α cada uno.

Según Friedman D.W. y Boyd C.D.,⁸ la proporción de colágeno I/III, está significativamente elevada en los *queloides*, por el aumento paralelo y específico de las cifras de niveles basales del ARN-mensajero de procolágeno- α_1 (I). Este aumento específico del ARNm del procolágeno- α_1 (I), es el resultado del aumento de la expresión genética, porque la tasa de transcripción del gen del α_1 (I) procolágeno, también está elevada en *cicatrices hipertróficas*, aunque no se ha observado un aumento concomitante de los niveles de ARNm del α_1 (I) procolágeno, ni tampoco alteración en la proporción de colágenos I/III.

Estos datos indican que la tasa de transcripción genética del α_1 (I) procolágeno, está aumentada tanto en *queloides* como en *cicatrices hipertróficas*, pero solo los *queloides* muestran un aumento de las cifras de niveles basales del ARNm del α_1 (I) procolágeno y por tanto, aumento del colágeno tipo I.

Esto sugiere por tanto, que hay dos mecanismos de regulación en la síntesis del colágeno tipo I, uno pre-transcripcional y otro post-transcripcional. Es posible sin embargo, que en los *queloides*, no funcione bien ninguno de los dos mecanismos, para regular el colágeno tipo I.

No obstante en las *cicatrices hipertróficas*, el mecanismo post-transcripcional, es capaz de disminuir los niveles elevados de la cifra del ARNm para el α_1 (I) procolágeno, resultante de la transcripción elevada de los genes de α_1 (I) procolágeno.

Según Zhang L.Q, Laato M y colaboradores,⁹ (Turku, Finlandia), existe un moderado aumento de los niveles basales del ARNm para las cadenas de α -1(I)- y α -1(III)-procolágeno en las cicatrices normales, en tanto que aparece marcadamente aumentado en las cicatrices hipertróficas. Los niveles de ARNm para las cadenas de α -2(VI) procolágenos, estaban solo levemente elevadas en ambos tipos de cicatrices.^{10,11,12,13,14}

7G) EL PROCESO INMUNE

Es el conjunto de reacciones que aparecen en el organismo como respuesta defensiva ante un agente agresor.⁵

En este proceso intervienen:

-*Fagocitos*, que son las células que ingieren y digieren las bacterias y toxinas.

-*Sustancias en sangre*:

- *Lisozima*: Polisacárido mucolítico que disuelve bacterias.

- *Polipéptidos básicos*: Reaccionan e inactivan gérmenes Gram +

- *Properdina*: Proteína de gran volumen que destruye bacterias Gram -.

- *Interferón*: Proteína voluminosa capaz de inactivar virus.

En el proceso inmune después de la exposición frente al agente agresor, el organismo produce globulinas específicas y linfocitos sensibilizados.

El cuerpo desarrolla dos tipos de inmunidad:

A) Linfocitos específicamente sensibilizados contra el agente extraño = Inmunidad celular ó linfocítica.

B) Anticuerpos circulantes que son globulinas específicas = inmunidad humoral.

Antígeno: Es cualquier agente invasor capaz de provocar una respuesta inmune.

Suelen ser: Proteínas de gran volumen; polisacáridos de gran volumen; ó una combinación de ambos. Las toxinas bacterianas, son proteínas, polisacáridos voluminosos ó mucopolisacáridos. Los antígenos suelen tener un peso molecular alto, de 10.000 ó más.

Haptenos: Son cuerpos de un peso molecular menor de 10.000, que al combinarse con una proteína antigénica, provocan una respuesta inmune. Los anticuerpos que se desarrollan contra un hapteno, en una segunda exposición pueden reaccionar ya solo contra el hapteno ó solo contra la proteína. Estos haptenos suelen ser medicamentos, polvo, productos de desintegración de caspa animal, productos de degeneración de la piel descamada, ó compuestos químicos industriales.

Anticuerpos: Suelen ser *moléculas de globulina* de un peso molecular entre 100.000 y 800.000, habiendo unos cinco tipos de anticuerpos, pero la mayoría son moléculas de gamma-globulina, de un peso molecular medio de 160.000.

Se supone que los anticuerpos desarrollan fuerzas polares de carga electrostática opuesta y dispuestos como imagen en espejo de las fuerzas de la molécula del antígeno.

Cada anticuerpo tiene uno ó dos lugares reactivos, (= zonas en su superficie molecular, que tienen fuerzas polares adecuadas para reaccionar con un antígeno), pero nunca más de dos zonas en un anticuerpo, por lo que éstos son uni- ó bivalentes. Los antígenos pueden tener en cambio, muchas zonas reactivas.

Los anticuerpos se forman en las células plasmáticas de los ganglios linfáticos, del bazo, del tubo digestivo y en menor cuantía, en otros tejidos.

Las células plasmáticas, antes de entrar en actividad por la entrada de antígenos, se llaman plasmoblastos; cuando entra el antígeno en el tejido linfoide, algunos plasmoblastos empiezan a dividirse a razón de una vez cada 10 horas, así que en nueve divisiones, se alcanza en cuatro días una población de 500 plasmocitos por cada plasmoblasto. Durante este proceso, *las células plasmáticas que van madurando, desarrollan un R.E.R. extenso, que produce anticuerpos de globulina- γ con gran rapidez, por lo menos de 100 moléculas por segundo.*

Aunque el antígeno provoca que las células plasmáticas se dividan y formen anticuerpos, estas células plasmáticas maduras, no contienen antígenos, porque éstos tienen que estimularlas para que produzcan los anticuerpos específicos de forma indirecta.

El antígeno es captado en primer lugar por los macrófagos, que son las células fijas del tejido linfoide, éstos tienen largos tentáculos que se extienden hacia afuera en el tejido linfoide vecino, constituyendo un retículo que rodea a los plasmoblastos, iniciándose su desarrollo para transformarse en células plasmáticas maduras.

La formación de anticuerpos específicos por las células plasmáticas, puede hacerse según dos teorías:

a) Teoría de la plantilla : El macrófago desarrollado es un “superantígeno” que se transfiere a la célula plasmática, la cuál produce anticuerpos con organización estereoquímica específica de lugares reactivos.

b) Teoría clonal: Miles de tipos de plasmoblastos, cada uno se estimula por un solo tipo antigénico.

Función de los linfocitos: Es la de la inmunidad celular ó linfocitaria.

Los linfoblastos de los ganglios linfáticos, cuando se activan específicamente por un agente antigénico, pasan a ser “linfocitos comprometidos”.

El mecanismo linfocítico para atacar a los antígenos es :

-1) Los linfocitos se hinchan y aumentan su volumen.

-2) Presentan características semejantes a los monocitos.

-3) Se unen lado con lado al germen invasor y la membrana de éste, sufre autólisis, el germen se hincha y acaba por romperse.

La célula plasmática es el elemento diferenciado funcional y final de la serie B, con capacidad para secretar anticuerpos. Tiene un citoplasma basófilo, rico en ribonucleoproteína, núcleo excéntrico, rodeado en buena parte de un halo claro paranuclear que corresponde a la zona de Golgi muy desarrollada.

La cromatina es abundante y se distribuye de forma radial. **Con el microscopio electrónico, se ve un fuerte retículo endoplásmico rugoso, con numerosos ribosomas unidos al mismo, lugar de activa síntesis protéica.**

Transformación linfocítica: Aquí la célula sufre cambios cromatínicos y aparecen granos de timidina concentrados en la membrana nuclear y nucleoplasma. El R.E.R. sufre un fuerte desarrollo igual que el aparato de Golgi.

La célula adquiere caracteres blásticos con rasgos plasmoblastoides. Al final la célula se divide y da origen a dos, una que guarda memoria del antígeno estimulante y otra que se va a diferenciar a plasmocito, como elemento diferenciado final de la serie y con capacidad funcional de secretar anticuerpos.

La célula plasmática de Unna, es el fibroblasto y éste es el elemento celular alargado y plano del tejido conjuntivo, del que se desarrollan las fibras.

La actina es una proteína muscular en filamentos, que unida a las partículas de miosina, constituyen la actomiosina, causa de la contracción y relajación muscular. Esta actina se produce en los fibroblastos y la vemos en una de las fotos de microscopio electrónico que presentamos en el capítulo 8a.

TEMA 8

MATERIALES Y METODOLOGÍA

- a). ESTUDIOS ANATOMOPATOLÓGICOS CON MICROSCOPIOS ÓPTICO Y ELECTRÓNICO
- b). ESTUDIO DEL HLA
- c). LA CICATRIZACIÓN EN LA RAZA GITANA
- d). CASOS CLÍNICOS.
TRATAMIENTOS.
ESTADÍSTICAS.
OBSERVACIONES

8-a) ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICOS CON MICROSCOPIOS ÓPTICO Y ELECTRÓNICO

Durante los más de ocho años, que llevamos recopilando pacientes con cicatrices patológicas para este trabajo, en el que hemos incluido 320 casos, hemos podido realizar biopsias destinadas al microscopio electrónico, en 21 casos antes de comenzar el tratamiento y ocho después de finalizado el mismo, de los cuales seis corresponden a pacientes a los que se biopsió también antes del tratamiento; dos, a pacientes a los que solo se biopsió al finalizar el tratamiento y uno a un paciente al que se le realizaron simultáneamente dos biopsias, una en una cicatriz de buena calidad, - considerada como post-tratamiento- y otra en una cicatriz patológica.

Hay que tener en cuenta, la dificultad que entraña convencer a un paciente que lleva muchos meses y a veces años, tratándose un queloide, de que le vamos a hacer una biopsia, cuando ya está resuelto el caso, a sabiendas del riesgo que tiene de hacer otro queloide. De hecho, a dos de estos casos, tuvimos que tratarles de nuevo al reiniciar los síntomas de una nueva hipertrofia en la zona biopsiada, aunque al ser el tratamiento muy temprano, el resultado fué óptimo y rápido.

Los pacientes biopsiados, todos adultos, fueron 7 mujeres y 15 varones. El número total de biopsias con microscopio electrónico fue de 29.

Las biopsias se realizaron en la misma consulta, anestesiando la zona con una jeringa de insulina, cargada de Scandicain al 2%, bastando una cantidad de 1cc.

Obtuvimos las muestras con un cilindro cortante de biopsias, de 4 mm. de diámetro. Sistemáticamente extraíamos dos cilindros cutáneos, uno para el microscopio óptico y otro para el electrónico. A continuación realizábamos coagulación de los orificios sangrantes con nitrato de plata y dejábamos un apósito compresivo, que el mismo paciente se retiraba a los dos ó tres días..

Es muy interesante reseñar, que en las biopsias pre-tratamiento, realizadas en los queloides el mismo día en que se iniciaba la infiltración con triamcinolona en el resto de la cicatriz, las zonas biopsiadas reaccionaban excelentemente al tratamiento.

El fragmento extirpado para microscopio óptico, lo enviábamos en un recipiente estéril con formol, en tanto que el destinado a microscopio electrónico, se enviaba en recipiente estéril con suero fisiológico.

El material para microscopio electrónico¹⁵, ya en Anatomía Patológica, era fijado de dos a 24 horas en reactivo de Karnovsky,¹⁶ (paraformaldehído y glutaraldehído) y posteriormente se post-fijó en tetróxido de osmio. (El tetróxido de osmio, fija los lípidos, es electrodenso y tiñe y fija los fosfolípidos de las membranas). Tras la deshidratación en concentraciones crecientes de etanol y tolueno, se incluyeron las muestras en EPON-812.

(El EPON-812, es una resina del grupo epoxi, las cuales son una mezcla de aldehidos que polimerizan con calor -de 60°C a 100°C-.Resisten el choque de los electrones).

Se realizaron cortes semifinos de 1 micra de espesor y en las áreas de dermis representativas, se realizaron cortes finos de 60 a 100 nano-metros (milimicras). Estos cortes se montaron en rejillas de cobre desnudas y se tifieron con citrato de plomo y acetato de uranilo, según la técnica de Reynolds. (El citrato de plomo y el acetato de uranilo, reducen las sales y depositan el plomo y el uranio, que al ser metales pesados, no dejan pasar electrones, quedando éstos atrapados).

Reactivo de Karnovsky¹⁶:

- 1.-Añadir 10 cc de solución acuosa al 25% de glutaraldehido, a 25 cc de la solución A.
- 2.- Elaborar 50 cc de la solución B.
- 3.-Añadir 25 mg de CLCa anhidro (opcional)

Solución A: - Disolver 2 gr. de paraformaldehido en 25 cc de agua destilada calentando a 60°C y agitando en recipiente cubierto para evitar evaporación.

- Añadir hidróxido de sodio 1M a gotas y removiendo hasta que aclare la solución. De una a cinco gotas bastarán.

- Enfriar bajo el chorro de agua.

Solución B: - Mezclar 50 cc de cacodilato sódico 0.2 M y 2.7 cc de ClH 0.1 M. Controlar el pH y ajustarlo a 7.4 si fuera necesario.

- Añadir 1.5 gr. de sucrosa (opcional).

La solución final tiene un 5% de glutaraldehido, 4% de paraformaldehido y es buffer de cacodilato 0.1 M con pH 7.2. Debe usarse en fresco. No obstante se recomienda reducir la concentración del glutaraldehido al 2% para estudios morfológicos y al 0.2% para algunos estudios citoquímicos.

Dado que en la Tesina que realizamos previamente, sobre la cicatrización hipertrófica y queloide, basada en pacientes tratados entre los años 1975-1980, ya hablábamos sobre los resultados observados en los estudios anatomo-patológicos realizados con microscopio óptico, solo haremos aquí una breve descripción de esos hallazgos, referidos a los pacientes actuales, haciendo hincapié en este estudio, en los resultados obtenidos con la microscopía electrónica.

Los resultados de 6 biopsias realizadas con microscopio óptico, nos describen:

1ª- Tejido conjuntivo, densamente hialino a nivel dérmico, con gruesas bandas de colágeno dispuestas irregularmente.

2ª- En dermis, formaciones nodulares de colágeno muy compacto e hialinizado, dispuesto en bandas concéntricas.

3ª- Gruesas bandas de colágeno hialinizadas, que aparecen dispuestas paralelamente, entre las que se ven algunos fibroblastos.

4ª- En dermis, proliferación de fibroblastos, con gruesas trabéculas de colágeno, pero sin alcanzar el grosor y la profundidad habitual en queloides. Abundantes vasos, con infiltrado vascular linfoplasmocitario.

5ª- (Biopsia post-tratamiento).Fibrosis dérmica sin signos de queloide.

6ª- *Dermis con fibras de colágeno dispuestas paralelamente a la epidermis. Infiltrado perivascular linfocitario. Vasos perpendiculares a la epidermis.*

Las descripciones de las biopsias con microscopio electrónico, son las siguientes:

A) PREVIAS AL TRATAMIENTO:

- 1ª. nº 5937. J.A.D.B. varón. Nos falta descripción.
- 2ª- nº 6466. F.G.R. varón. *Proliferación miofibroblástica, con moderado desarrollo de haces de filamentos finos y de retículo endoplásmico rugoso.*(ver foto nº 7).
- 3ª. nº nº 9452. J.L.H.M. varón. *Escasa proliferación fusocelular. En el espacio intersticial, gran cantidad de haces de colágena, dispuestos al azar o de forma paralela, así como prolongaciones citoplásmicas. Las células se caracterizan por: forma fusiforme; núcleos alargados; cromatina escasa; nucleolos de forma ocasional; citoplasma escaso con pocas organelas, entre ellas, cisternas del retículo endoplásmico rugoso; también vacuolas de lípidos. No hay diferenciaciones de la membrana celular.*
- 4ª- nº 4962. Mª.J.C.C. mujer. *Proliferación moderada de miofibroblastos en extensa matriz colágena.* (ver foto nº 4).
- 5ª. nº 338. J.C.C. varón. Nos falta descripción.
- 6ª. nº 9074. L.F.M.C. varón. *Proliferación celular de células fusiformes de diferentes tamaños. Núcleos alargados con frecuentes grumos de heterocromatina; nucleolos poco frecuentes; no inclusiones intranucleares. Citoplasmas escasos con moderada cantidad de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso prominente. Gran cantidad de filamentos finos paralelos a la membrana celular y algunos cuerpos densos. No hay uniones ni formación de membrana basal. Intersticio amplio, repleto de fibras de colágeno nativo. Proliferación miofibroblástica.*
- 7ª- nº 4717. P.C.C. varón , *queloide preesternal*, (tras 5 años de tratamiento, pero sin concluir éste, por eso la incluimos con las previas, ya que aún presentaba actividad). *Tejido pobremente celular constituido por extensa matriz de fibras colágenas y algunos fibroblastos poco activos, con retículo endoplásmico rugoso poco desarrollado.* (ver foto nº 6)
- 8ª- nº 0116. A.H. varón. **raza negra, queloide exuberante.** *Proliferación de células fibroblásticas y ocasionales histiocitos, inmersos en abundante matriz de fibras colágenas. Lo más significativo, es el abundante retículo endoplásmico rugoso dilatado en el citoplasma de los fibroblastos.*(ver foto nº 10)
- 9ª- nº 5073. D.C.P. mujer. *Proliferación miofibroblástica, de moderada densidad celular, inmersa en una matriz colagenizada y en el interior de los citoplasmas, densidad moderada de organelas (-ribosomas, mitocondrias, lisosomas, aparato de Golgi-)*
- 10- nº 5653. E.G.S. varón. *Proliferación fibroblástica con desarrollo intenso del retículo endoplásmico rugoso, en el seno de un denso estroma colágeno.*
- 11ª- nº 9580. B.L.I. mujer. *Proliferación celular fusiforme o estrellada, entre amplio espacio intercelular, ocupado por colágeno. Las células proliferantes son alargadas ó estrelladas, con diámetros de 3 a 5 micras. No muestran membrana basal ni*

uniones, siendo escasas las vesículas de pinocitosis. En el citoplasma hay abundante retículo endoplásmico rugoso, siendo escasos los filamentos finos. Complejos de Golgi muy prominentes. Núcleos irregulares con lámina nuclear gruesa.

- 12ª- nº 9653. A.L.C. varón. *Densa proliferación colágena pobremente vascular, con moderado número de miofibroblastos y frecuentes macrófagos con abundantes lisosomas complejos, con material electrodenso.*
- 13ª- nº 829. E.T.R. varón. *Formación constituida por estroma abundante de fibras colágenas dispuestas en haces; fibroblastos con abundante retículo endoplásmico rugoso.*
- 14ª- nº 1422. E.C.P. varón. *Proliferación fibroblástica en un espacio densamente colágeno. Los fibroblastos muestran considerable hiperplasia del retículo endoplásmico rugoso, con cisternas dilatadas y en estrecha relación con las mitocondrias. El aparato de Golgi es prominente. Núcleos sin lesiones relevantes.*
- 15ª- nº 2558. J.G.R. mujer. *Proliferación miofibroblástica con moderado desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y escasa provisión de filamentos en el seno de amplia matriz colágena.*
- 16ª- nº 4955. P.M.V. mujer. *Proliferación miofibroblástica de células estrelladas, con intensa proliferación del retículo endoplásmico rugoso; ocasionales haces de filamentos finos, con cuerpos densos adosados a la membrana celular y ocasional formación de lámina externa, que no llega a revestir la totalidad de las células. Todo ello en una amplia matriz colágena.*
- 17ª- nº 4992. A.M.O. mujer. *Proliferación miofibroblástica en amplio estroma colágeno. Las células proliferantes son miofibroblastos activados, con abundante retículo endoplásmico rugoso dilatado y frecuentes haces de filamentos finos con cuerpos densos. Núcleos irregulares.*
- 18ª- nº 4999. P.C.T. mujer. *Estroma densamente colagenizado, con células fusiformes de núcleo ovalado y citoplasma con abundantes cisternas dilatadas de retículo endoplásmico rugoso, y prolongaciones con filamentos finos y acúmulos electrodensos próximos a la membrana. (ver fotos nº 1 y 3) .*
- 19ª- nº 5703. E.R.V. varón. *Proliferación miofibroblástica, con núcleos alargados y nucleolo evidente, rodeado de estructuras de R.E.R. ensanchadas, donde se aprecian con claridad los ribosomas. Múltiples fibrillas de colágeno. (ver foto nº 2).*
- 20ª- nº 5720. R.A.G. varón. *Miofibroblastos con núcleos alargados y R.E.R. abundante, con ribosomas en sus paredes internas. Se aprecia el Aparato de Golgi muy evidente. Mitocondrias. Abundantes fibrillas colágenas. (ver foto nº 5)*

B) POSTERIORES AL TRATAMIENTO:

- 21ª- nº 92-6835. J.A.D.B. varón. *Dermis con proliferación miofibroblástica moderada, con intenso desarrollo del retículo endoplásmico rugoso.*

- 22ª-nº 94-222. F.G.R. varón. *Proliferación miofibroblástica quiescente, sin signos de actividad.*(ver foto nº 8).
- 23ª- nº 94-221. J.L.H.M. varón. *Proliferación miofibroblástica con escaso desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, sin otras lesiones significativas.*(ver foto nº 9).
- 24ª-nº 94-702.. L.F.M.C. Varón (No tenemos descripción). Corresponde al mismo paciente que la descripción nº 6 previa.
- 25ª-nº 94-671. P.C.C. varón (el mismo anterior, tras 9 años de tratamiento, finalizado éste). *Celularidad miofibroblástica con escasa actividad del retículo endoplásmico rugoso, que se dispone en una matriz colágena y se acompaña de ocasionales histiocitos.*
- 26ª-nº 5072. D.C.P. mujer. (cicatriz normal, habiendo otras hipertróficas. Se ha considerado como post-tratamiento). *Proliferación fibroblástica de escasa densidad celular, inmersa en matriz colagenizada. En tejidos blastos, se presentan escasas organelas intracitoplásmicas (principalmente retículo endoplásmico rugoso).*
- 27ª-nº 94-673. E.G.S.- varón. *Proliferación de miofibroblastos sin signos de actividad, en amplia matriz colágena.*
- 28ª- nº 94-278. A.O.C. varón. *Abundante fibrosis dérmica y escasos miofibroblastos, quiescentes, con pobre desarrollo del retículo endoplásmico rugoso.*
- 29ª-nº 94-277. F.P.M. varón. *Dermis muy pobremente celular, con aislados miofibroblastos que presentan moderado desarrollo del retículo endoplásmico rugoso; abundantes filamentos finos y ocasionales lisosomas complejos.*

Aunque en el cuadro comparativo que nos ha realizado el anatómo-patólogo (Dr. Miguel Angel Martínez González), están comprendidas las 29 biopsias realizadas con microscopio electrónico, no poseemos los informes escritos de tres de ellas, por lo que no constan en la descripción anterior, siendo dos previas y una posterior a los tratamientos, son las numeradas 1ª, 5ª y 24ª .

De las nueve biopsias post-tratamiento, solo cinco pueden emplearse de forma comparativa con las previas, realizadas en el mismo paciente: son las numeradas 21ª, 22ª, 23ª, 24ª y 27ª. La nº 26, se tomó en una cicatriz de buena calidad, simultáneamente a otra hipertrófica, la numerada como 9ª, en la misma paciente, y producida en la misma fecha que la otra pero en distinta parte del cuerpo.

Las biopsias 28ª y 29ª, se tomaron al finalizar el tratamiento, pero no tenemos otras previas de los mismos pacientes para realizar la comparación exacta.

Las biopsias 7ª y 25ª son del mismo paciente, pero la 7ª se le realizó tras cinco años de tratamiento y la 25ª cuando se finalizó el tratamiento, tras nueve años.

En la página 55 se expone un cuadro sinóptico para valorar comparativamente todas las biopsias realizadas con microscopio electrónico.

En el cuadro de la página siguiente en el que están reflejados los resultados de las 29 biopsias con microscopio electrónico, hay 20 previas al tratamiento y 9 posteriores al mismo, aunque entre las primeras, hay una que corresponde a un paciente tratado pero no resuelto y que posteriormente se siguió tratando, siendo la segunda biopsia, posterior al final de todo el tratamiento.

De las 19 biopsias realizadas antes del tratamiento, vemos que hay seis, en las que aparece un "*gran aumento*" del retículo endoplásmico rugoso; otras seis, en las que aparece "*aumento notable*" del R.E.R.; cuatro en las que aparece "*aumento discreto*" del R.E.R. y en tres, es normal esta estructura. En la biopsia correspondiente al paciente que estaba a mitad de tratamiento, también era normal el R.E.R.

De las nueve biopsias posteriores al tratamiento, hay tres con un "*aumento discreto*" del R.E.R.; en las otras seis, es normal. En ninguna aparece un R.E.R. aumentado de forma notable.

En cuanto al núcleo, es normal en seis casos de las biopsias previas; en un caso aparece como "*no valorable*" por artefactos; en otros tres casos existe una *disminución de heterocromatina*; en ocho casos se encuentra *discretamente aumentado* y en un caso, *notablemente aumentado*.

En las biopsias posteriores al tratamiento, el núcleo es normal en todos los casos.

La matriz aparece normal en todas las biopsias, sin alteraciones

Entre todas las biopsias, hay dos en las que aparecen mastocitos, (células cebadas = leucocitos cuyo protoplasma presenta gran número de gránulos basófilos gruesos e irregulares, que se tiñen de rojo metacromático con la tionina). En cuatro de las biopsias aparecen lisosomas. En una de las biopsias, aparecen miofilamentos de actina, (foto n° 3) macrófagos y lisosomas complejos.

Es evidente, que lo que más llama la atención, es la presencia de un **aumento importante del Retículo Endoplásmico Rugoso en casi todas las biopsias previas**, dado que es en esta estructura, en la que los ribosomas están produciendo grandes cantidades de cadenas polipeptídicas de procolágeno, que inyectan al lumen del R.E.R., como procadenas α ; ahí son hidroxiladas y convertidas en hidroxilisina e hidroxiprolina, para a continuación, unirse las cadenas de tres en tres, formando las moléculas helicoidales de triple hebra ó **procolágeno**. Posteriormente se secretan al espacio extracelular, se eliminan los propéptidos y las diferentes formas de colágeno fibrilar, se transforman en moléculas de colágeno.

Por ello, en las biopsias post-tratamiento, en las que se ha conseguido anular la producción de colágeno, no aparece el R.E.R. aumentado.

Biopsias con microscopio electrónico

1ª biopsia. (pre-tratamiento)					2ª biopsia. (post-tratamiento)				
NOMBRE	Nº BIOPSIA	R.E.R.	NÚCLEO	MATRIZ	Nº BIOPSIA	R.E.R.	NÚCLEO	MATRIZ	Observaciones
J.A.D.B.(V)	5937*	+	normal	normal	92-6835	+	normal	normal	*mastocitos
F.G.R.(V)	6466*	+++	N.V.	normal	94-222	normal	normal	normal	*artefactos
J.L.H.M.(V)	9452	normal	normal	normal	94-221*	normal	normal	normal	*lisosomas
M.J.C.C.(M)	4962	++	+	normal					
J.C.C.(V)	338*	+	normal	normal					*↑ lisosomas
L.F.M.C.(V)	9074.942	++	+	normal	94-702	normal	normal	normal	
P.C.C. (V)	4717*	normal	+	normal	94-671**	+	normal	normal	* 5 a. tr., **9a .t.
A.H. (V) *	93-0116	+++	normal	normal					*raza negra
D.C.P. (M)	5073	++	↓ H.C.	normal	5072	+	normal	normal	
E.G.S. (V)	5653	normal	+ *	normal	4-94673	normal	normal	normal	*nucleolo patente
A.O.C. (V)					94-278	normal	normal	normal	artefactado
F.P.M. (V)					94-277*	normal	normal	normal	*lisosomas complejos
B.L.I. (M)	9580	++	+	normal					
A.L.C. (V)	9653	normal	normal	normal					macróf.lisos.complejos
E.T.R. (V)	829	+	normal	normal					
E.C.P. (V)	1422	++	+	normal					
J.G.R. (M)	2558	+	+	normal					mastocitos
P.M.V. (M)	4955	+++	↓ H.C.	normal					
A.M.O. (M)	4992	+++							artefactado
P.C.T. (M)	4999	+++	↓ H.C.	normal					
E.R.V. (V)	5703	+++	+	normal					
R.A.G. (V)	5720	++	++	normal					

(V)=varón. (M)=mujer

N.V.=No valorable

↓ H.C.=Disminución de Heterocromatina

R.E.R.=retículo endoplásmico rugoso

+=aumento discreto

++=aumento notable

+++ = gran aumento

*5 a. tr., **9 a.t. = *tratado durante 5 años.,

**tratado durante 9 años

↑ lisosomas = aumento del nº de lisosomas

(Los asteriscos hacen referencia a las biopsias situadas en la misma fila).

Descripción de fotos:

En la foto n° 1, **previa** a tratamiento, encontramos en el centro un núcleo muy evidente. Alrededor del núcleo, aparecen tres mitocondrias muy claras y otras menos definidas. Más periféricamente al núcleo, aparece R.E.R. muy ensanchado, en cuyas paredes internas se observan alineados los ribosomas. Entre las estructuras del R.E.R., se pueden apreciar algunos lisosomas y por fuera de estos elementos, se ven claramente fibrillas colágenas, algunas en una clara disposición tangencial al corte. M.E. x 20.300. Pertenece a la descripción n° 18 (biopsia n° 4.999).

En la foto n° 2, **previa** a tratamiento, se observa también un núcleo alargado central muy nítido, con nucleolo evidente, rodeado de estructuras del R.E.R. ensanchadas y en cuyas paredes del lumen se aprecian con claridad los ribosomas, en forma de rosario. En la periferia de la foto aparecen múltiples fibrillas de colágeno, unas cortadas de través, otras tangencialmente, etc. M.E. x 12.600. Pertenece a la descripción n° 19 (biopsia n° 5703).

En la foto n° 3, **previa** a tratamiento, se ve muy claramente una prolongación celular correspondiente a un miofibroblasto, con ingente cantidad de miofilamentos de actina. Se aprecia la membrana celular, un R.E.R. estrecho con ribosomas muy claros y una mitocondria en uno de los bordes de la foto. En la parte externa, gran cantidad de fibrillas colágenas. M.E. x 32.200. Descripción n° 18 (biopsia n° 4.999, la misma que la de la foto n° 1).

La foto n° 4, **previa** tratamiento, muestra fragmentos de dos células: Se ven dos núcleos, alrededor de los cuales se aprecian mitocondrias y estructuras del R.E.R. aumentado de tamaño. Fuera de estos elementos, aparecen fibrillas colágenas cortadas transversalmente. M.E. x 12.600. Descripción n° 4 (biopsia n° 4.962)

La foto n° 5, **previa** tratamiento, nos muestra un núcleo alargado y al lado de éste, un complejo de Golgi muy evidente. Aparecen múltiples estructuras de R.E.R. contorneadas internamente por los ribosomas arrosariados y se aprecian algunas mitocondrias. En el exterior de la célula, fibrillas colágenas abundantes. M.E. x 25.900. Descripción n° 20 (biopsia n° 5.720).

La foto n° 6, **posterior** a cinco años de tratamiento, pero no finalizado, ya que aún había actividad cicatricial ; muestra un núcleo celular sin nucleolo en ese corte y a continuación de él, R.E.R. algo ensanchado. Muestra múltiples fibrillas colágenas, cortadas transversalmente en su mayoría. M.E. x 6.160. Descripción n° 7 (biopsia n° 4717).

La foto n° 7, **previa** a tratamiento, muestra fibroblastos activados, con una intensa dilatación del R.E.R. Se ven diversas mitocondrias y cerca de dos que se

presentan junto al núcleo, se ve el aparato de Golgi. M.E. x 18.000. Descripción nº 2. (biopsia nº 6466).

La foto nº 8, **posterior** al tratamiento, corresponde al mismo paciente de la foto nº 7. Se evidencia un fibroblasto con escaso citoplasma, que muestra solo pequeñas cisternas del R.E.R. M.E. x 18.000. Descripción nº 22. (biopsia nº 94-222).

La foto nº 9, **posterior** al tratamiento, es un detalle de un fibroblasto inactivo. El citoplasma es escaso y muestra solo mitocondrias y lisosomas, con R.E.R. prácticamente invisible. M.E. x 28.000. Descripción nº 23. (biopsia nº 94-221).

La foto nº 10, **previa** a tratamiento, corresponde a un queloide exuberante de un varón de raza negra, en la que aparecen fibroblastos con grandes cisternas del R.E.R. y abundantes fibras colágenas en el espacio extracelular. M.E. x 12.800. Descripción nº 8. (Biopsia nº 0116).

Foto nº 1, encontramos en el centro un núcleo muy evidente. Alrededor del núcleo, aparecen muy claramente tres mitocondrias y otras menos definidas. Más periféricamente al núcleo, aparece Retículo Endoplásmico Rugoso muy ensanchado, en cuyas paredes internas se observan alineados los ribosomas. Entre las estructuras del R.E.R., se pueden apreciar algunos lisosomas y por fuera de estos elementos, se ven claramente fibrillas colágenas, algunas en una clara disposición tangencial al corte. M.E. x 20.300. Previa a tratamiento. (B.nº 4999).

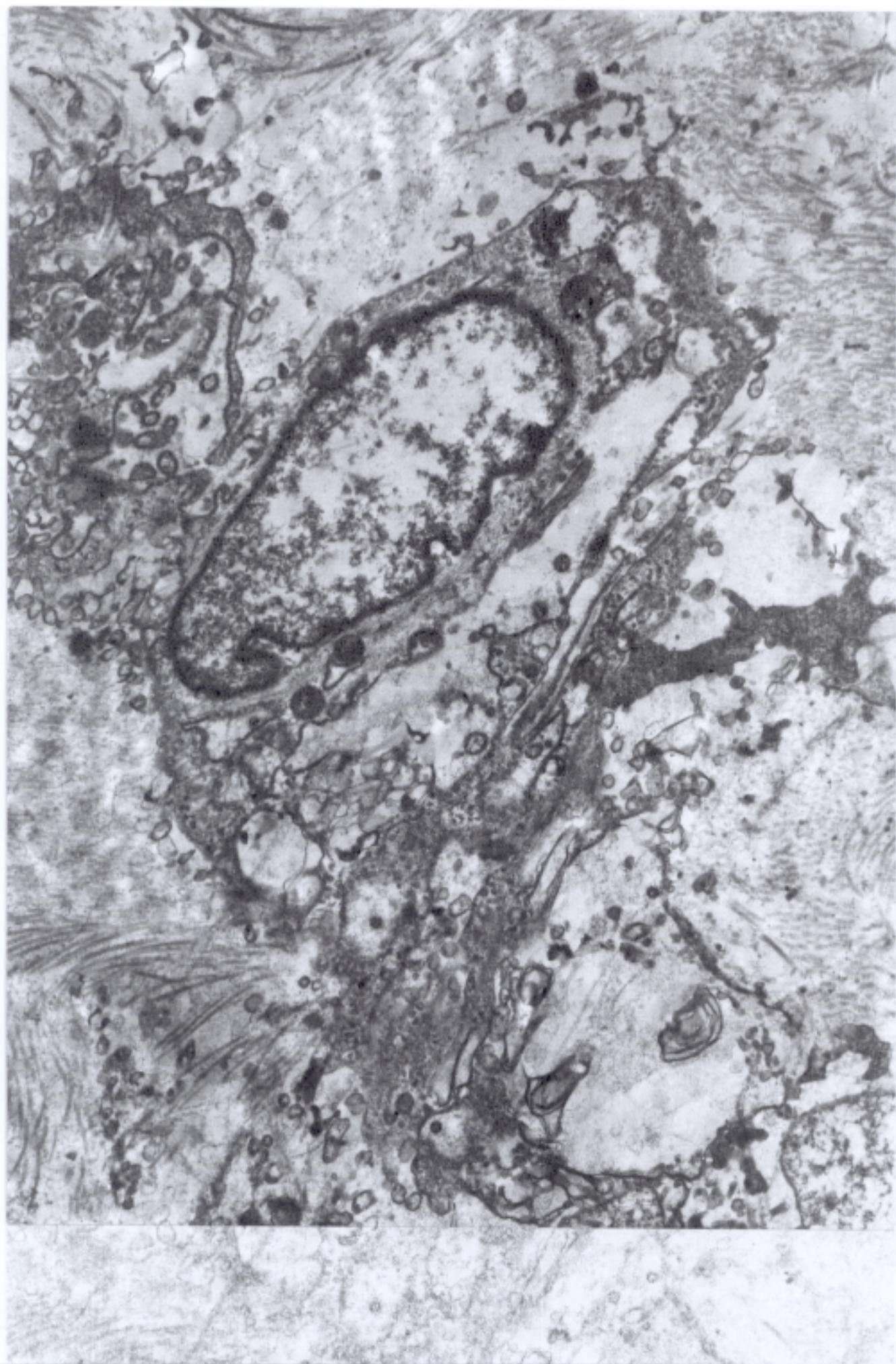


Foto n° 2, se observa tambien un núcleo alargado central muy nítido, con nucleolo evidente, rodeado de estructuras del R.E.R. ensanchadas y en cuyas paredes del lumen se aprecian con claridad los ribosomas, en forma de rosario. En la periferia de la foto aparecen múltiples fibrillas de colágeno, unas cortadas de través, otras tangencialmente, etc. M.E. x 12.600. Previa a tratamiento. (B.n° 5703). Descripción n° 9.

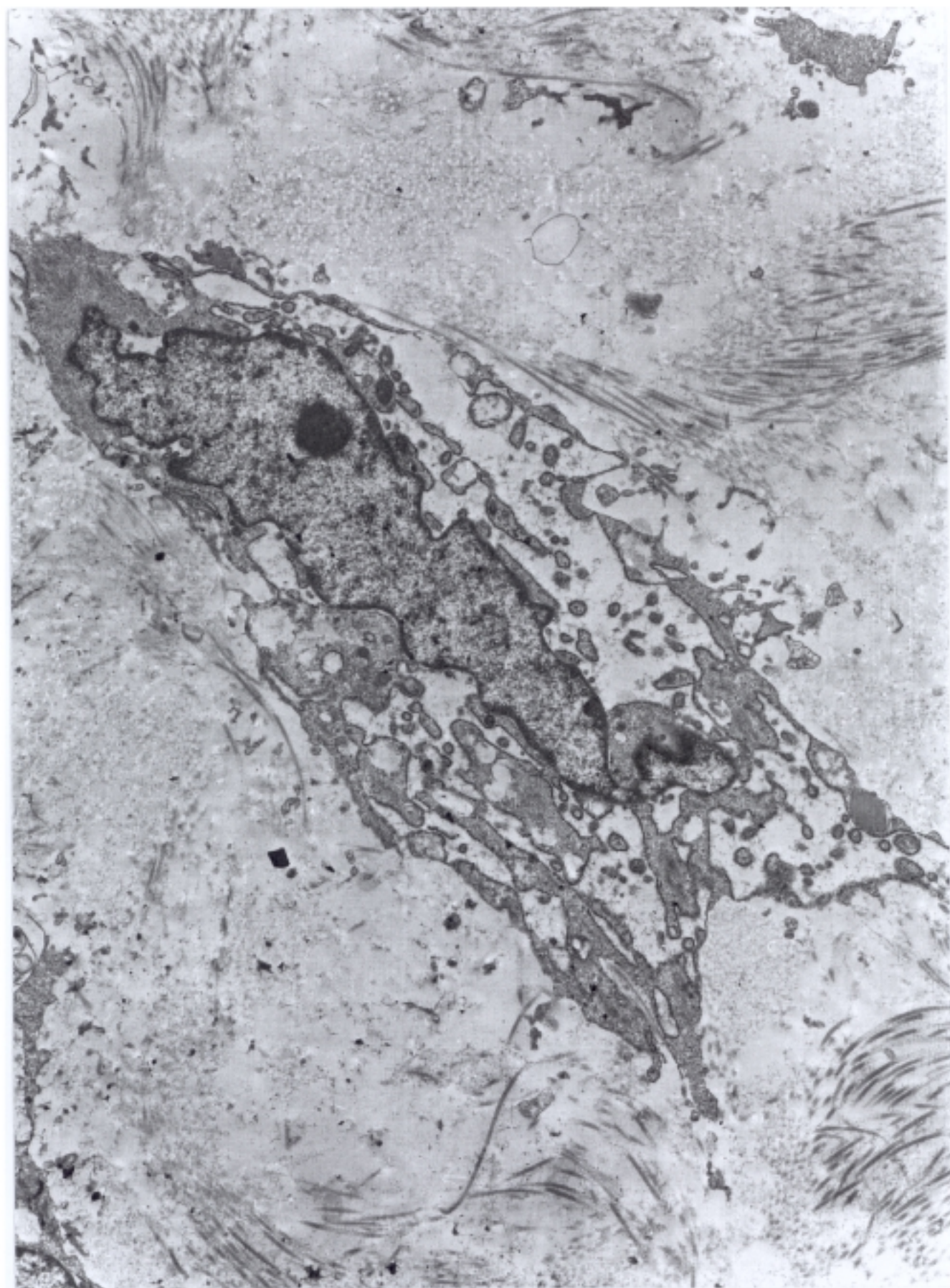


Foto nº 3, se ve muy claramente una prolongación celular correspondiente a un miofibroblasto, con ingente cantidad de miofilamentos de actina. Se aprecia la membrana celular, un R.E.R. estrecho con ribosomas muy claros y una mitocondria en uno de los bordes de la foto. En la parte externa, gran cantidad de fibrillas colágenas. M.E. x 32.200. Previa a tratamiento. (B.nº 4999). Descripción nº 18.

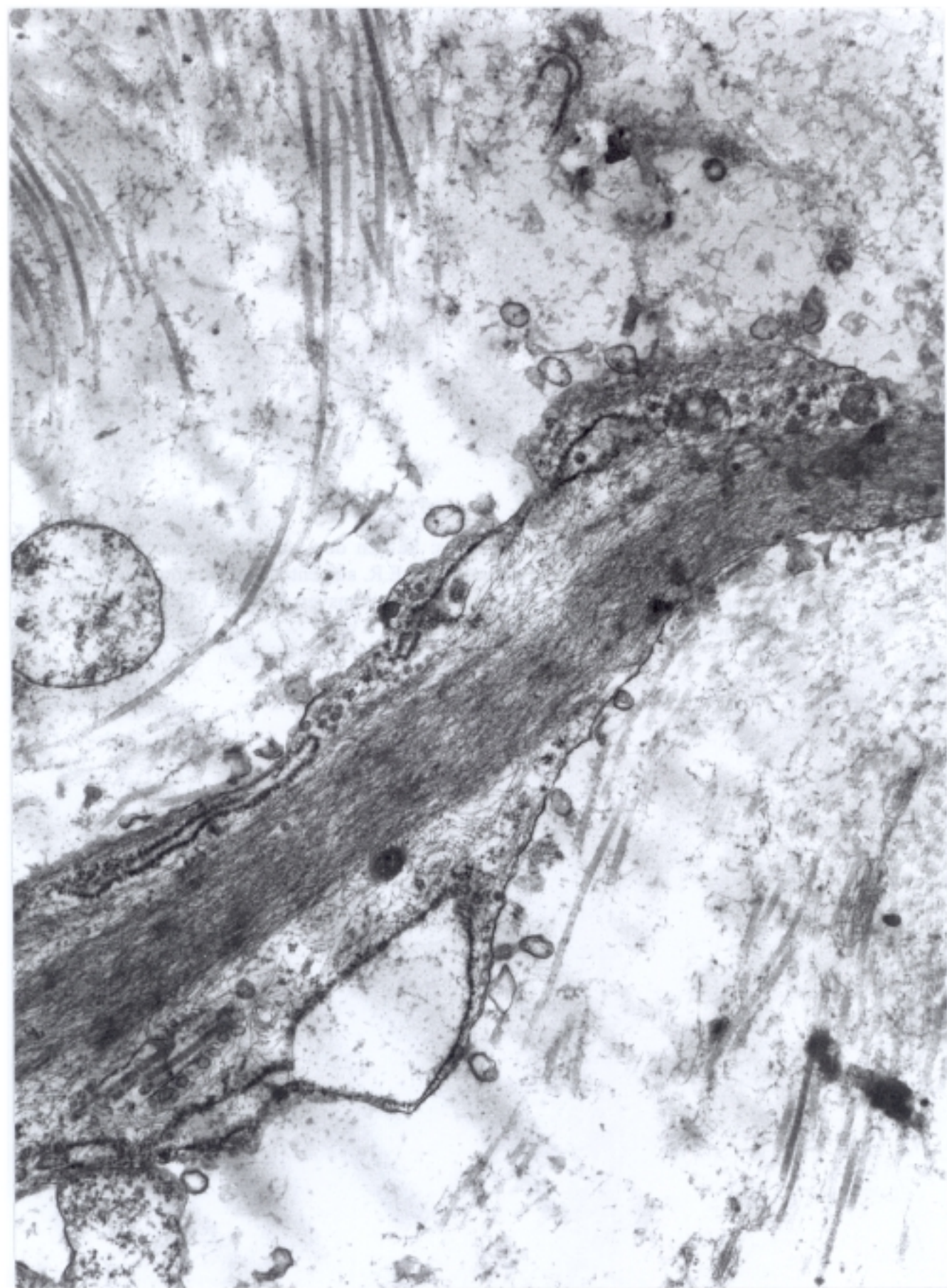


Foto nº 4, muestra fragmentos de dos células: Se ven dos núcleos, alrededor de los cuales se aprecian mitocondrias y estructuras del R.E.R. aumentado de tamaño. Fuera de estos elementos, aparecen fibrillas colágenas cortadas transversalmente. M.E. x 12.800. Previa a tratamiento. (B. nº 4962). Descripción nº 4.

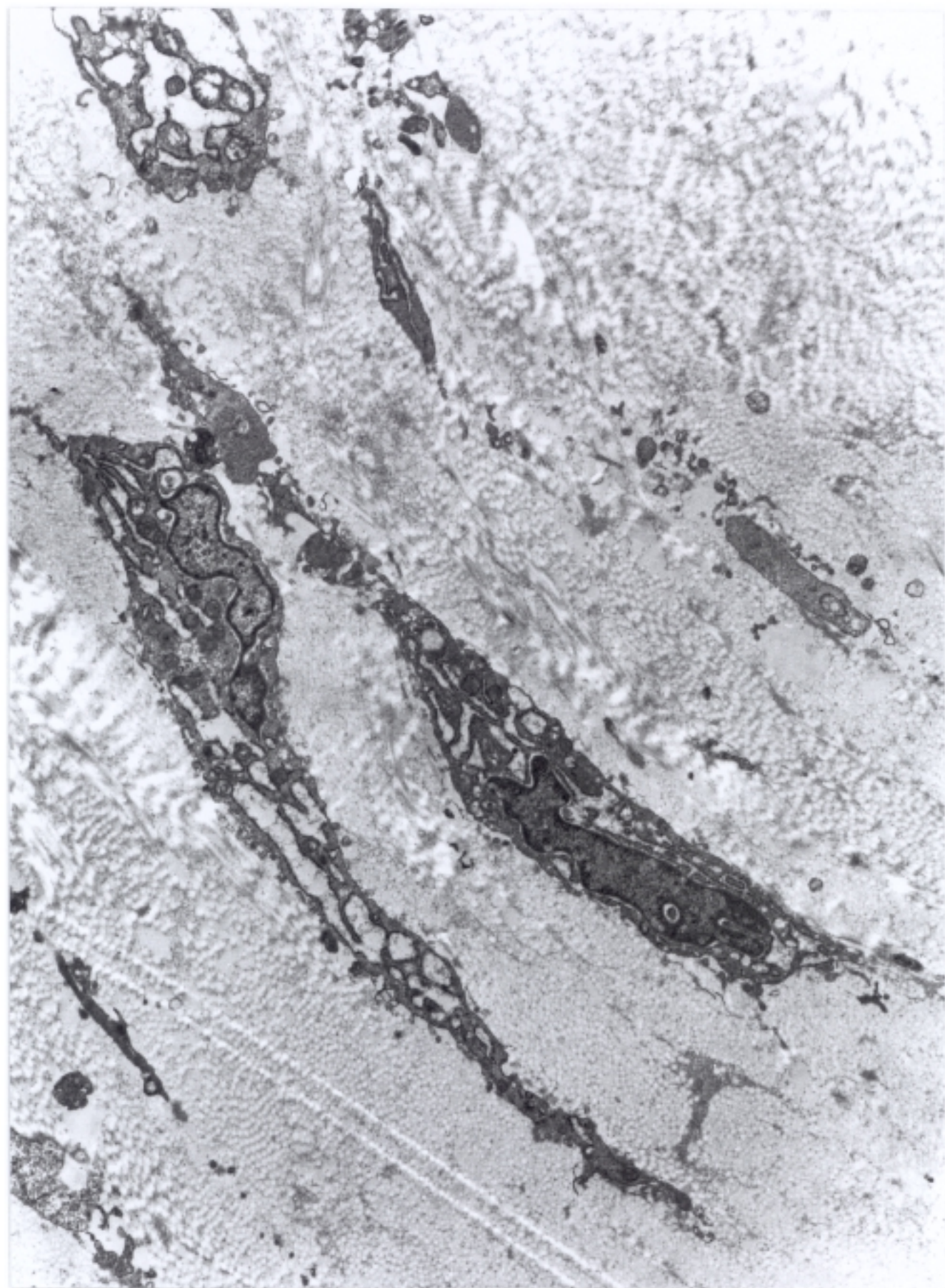


Foto nº 5 , muestra un núcleo alargado y al lado de éste, un complejo de Golgi muy evidente. Aparecen múltiples estructuras de R.E.R. contorneadas internamente por los ribosomas arrosariados y se aprecian algunas mitocondrias. En el exterior de la célula, fibrillas colágenas abundantes. M.E. x 25.900. Previa a tratamiento. (B. nº 5720). Descripción nº 20.

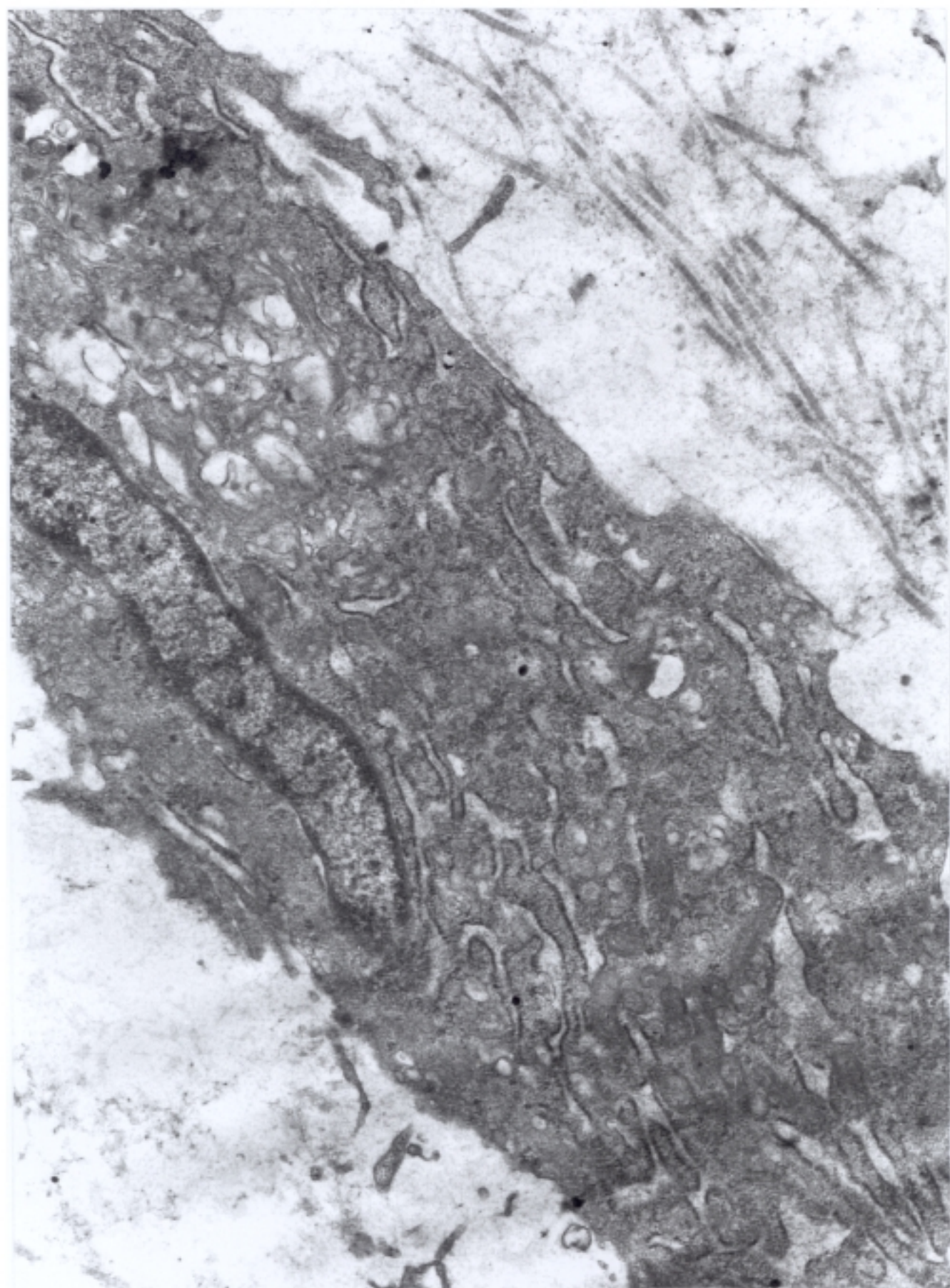


Foto nº 6, muestra un núcleo celular sin nucleolo en ese corte y a continuación de él, R.E.R. ensanchado. Muestra múltiples fibrillas colágenas, cortadas transversalmente en su mayoría. M.E. x 6160. Posterior a 5 años de tratamiento pero sin finalizar éste. (B. nº 4717). Descripción nº 7.

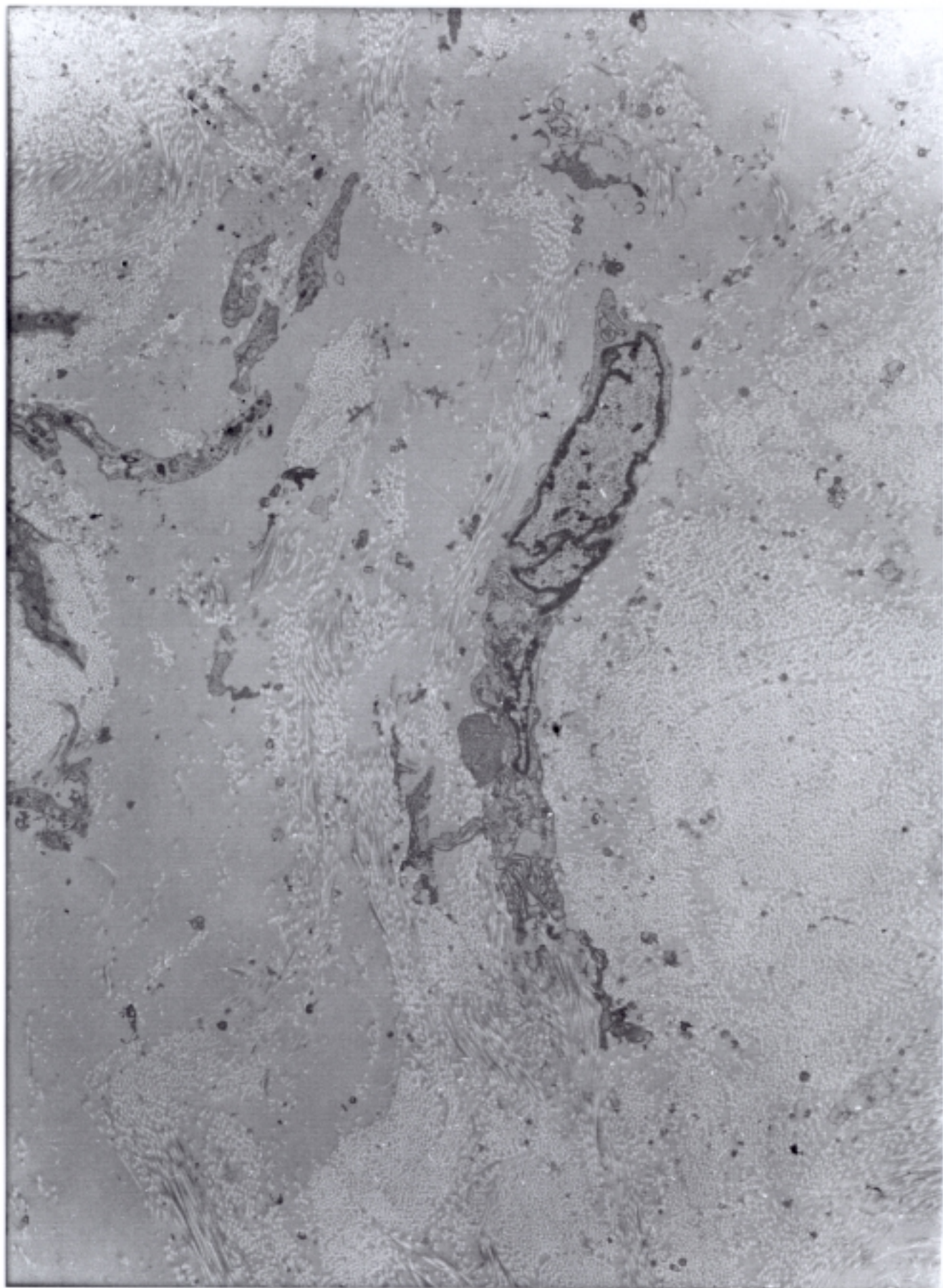


Foto nº 7. , previa a tratamiento. Fibroblastos activados con intensa dilatación del R.E.R.. M.E.x 18.000. Biopsia nº 6466. Descripción nº 2.

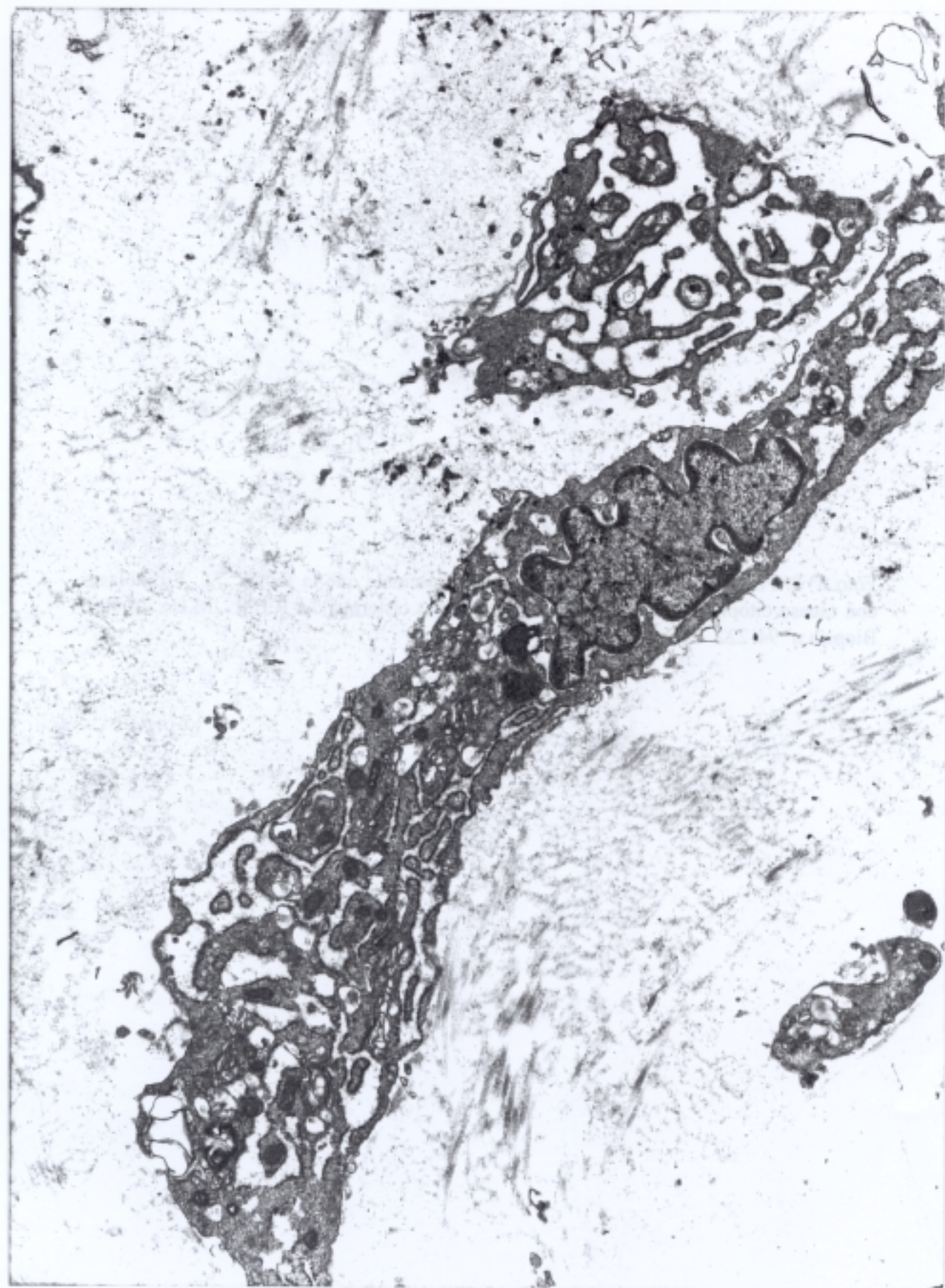


Foto nº 8. Posterior a tratamiento. (Del mismo paciente que la foto nº 7). Fibroblasto con escaso citoplasma, que muestra solo pequeñas cisternas del R.E.R. M.E.x 18.000. Biopsia nº 94-222. Descripción nº 22.

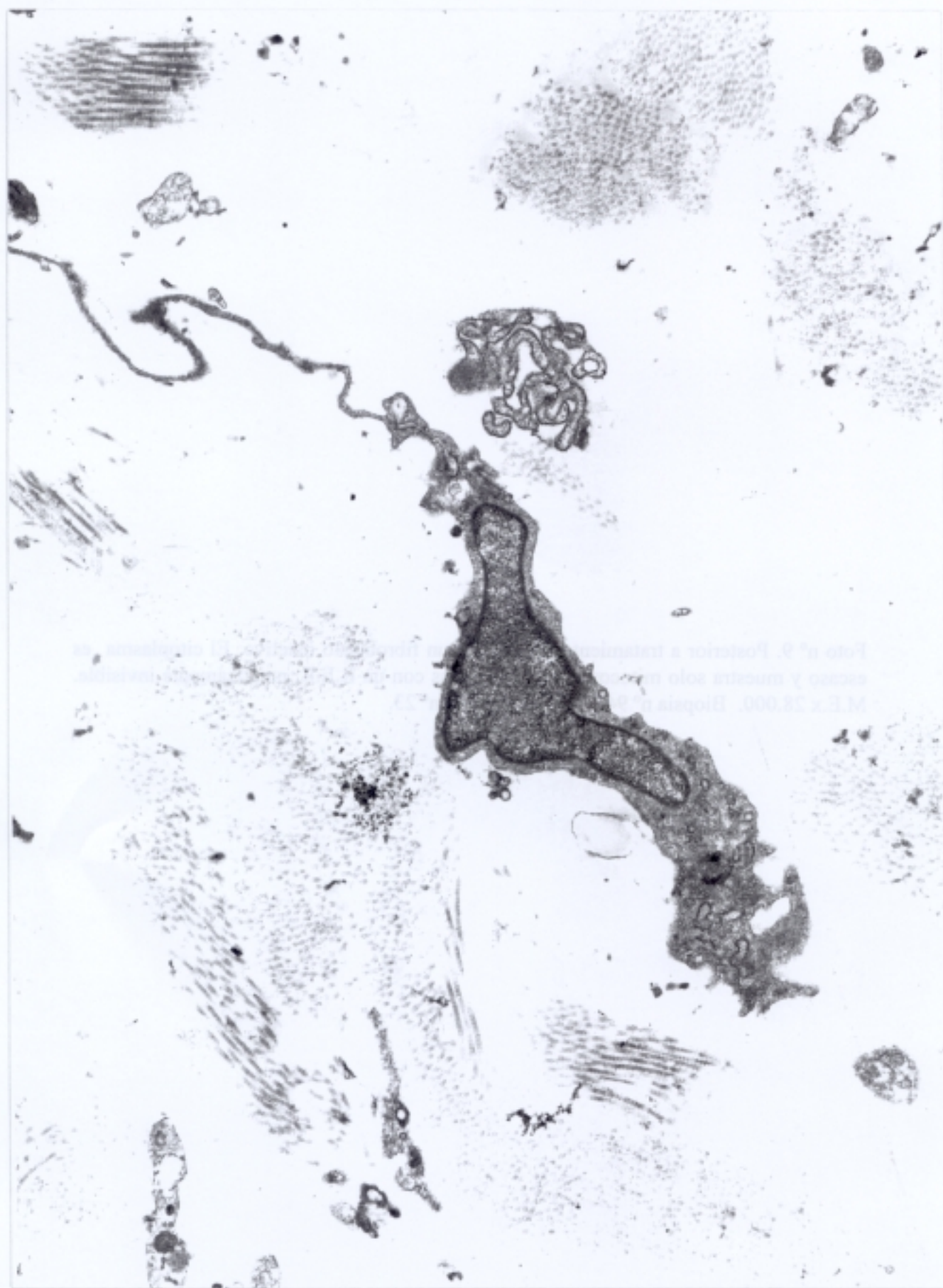
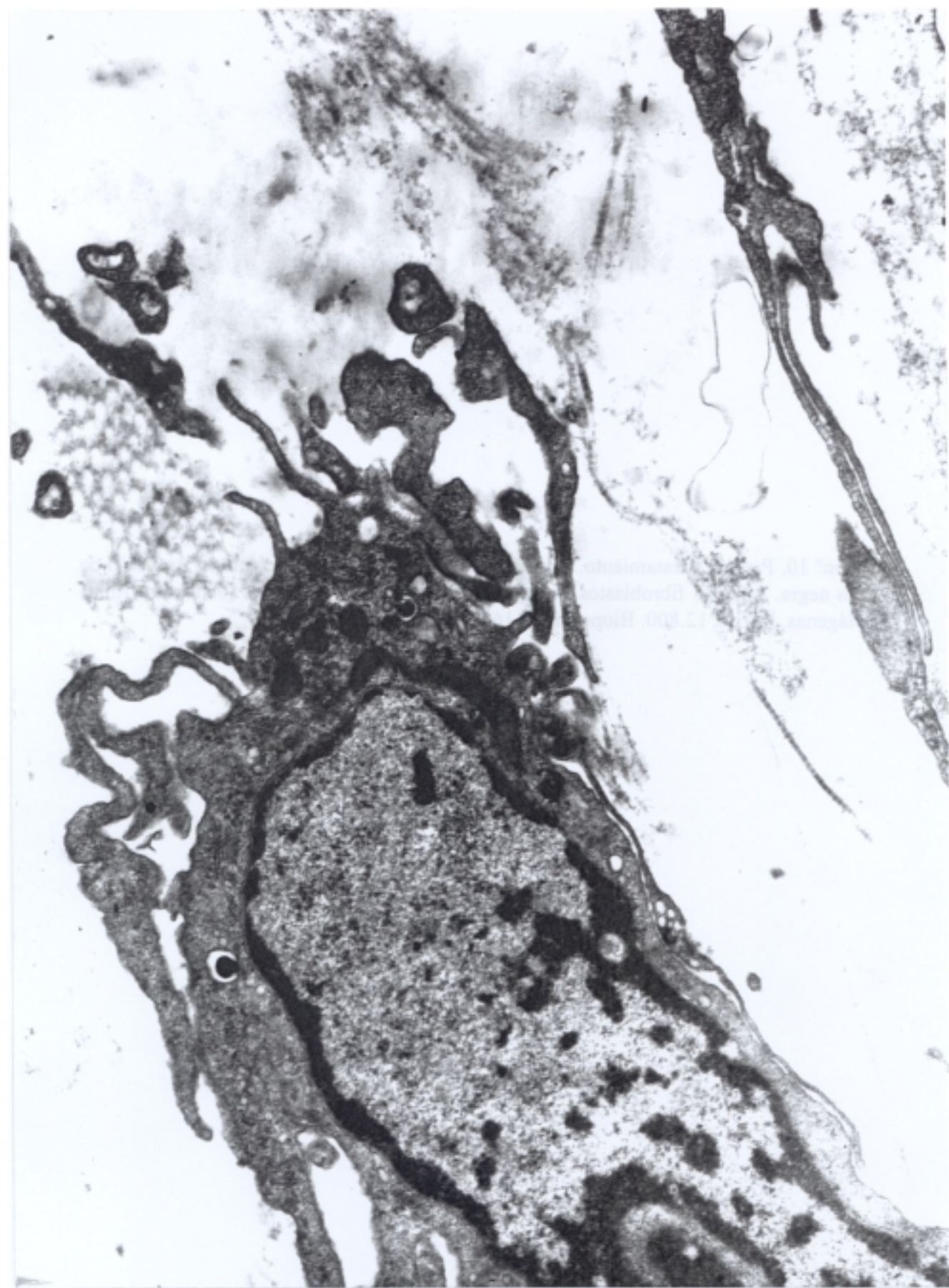
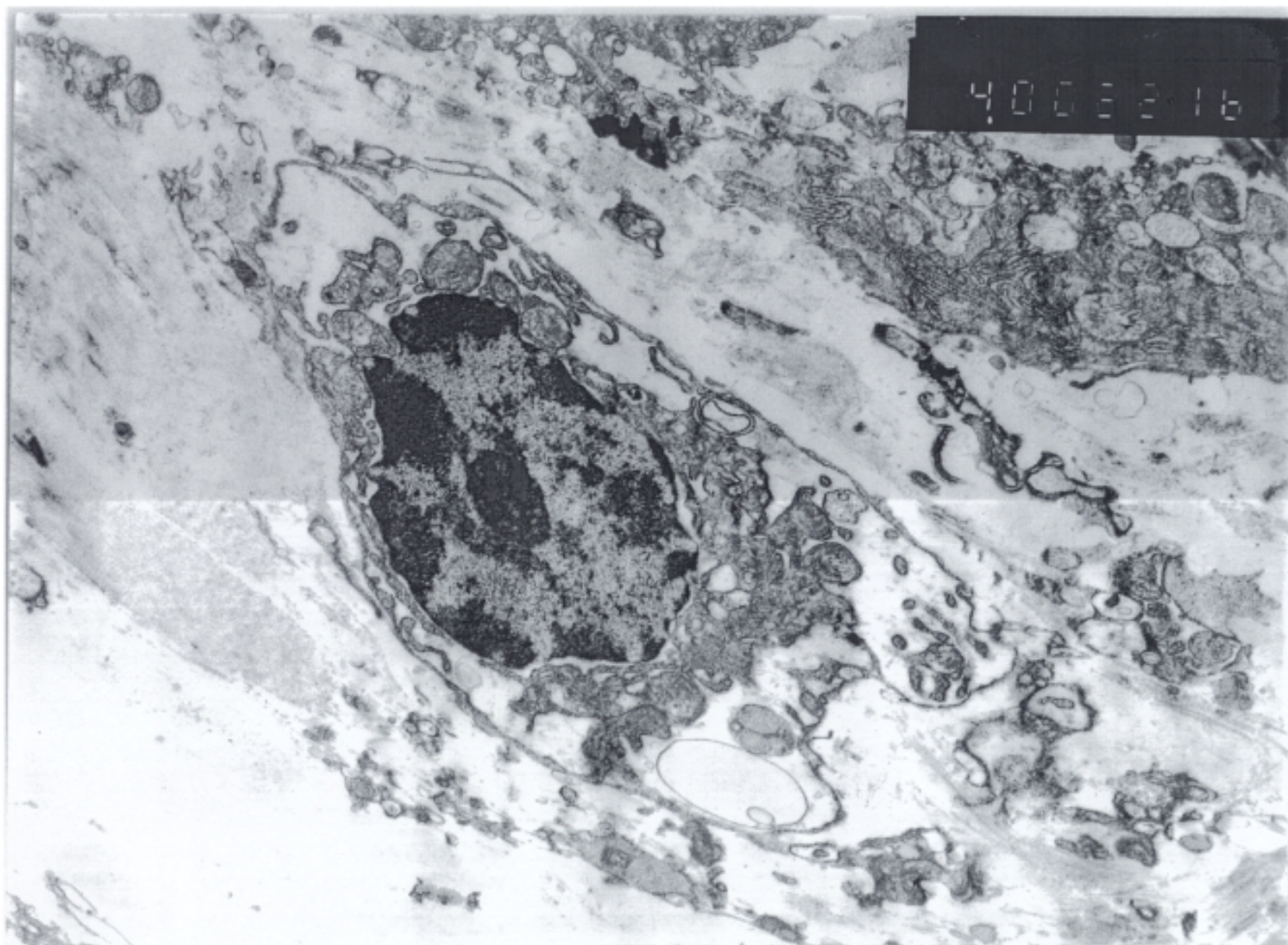


Foto nº 9. Posterior a tratamiento. Detalle de un fibroblasto inactivo. El citoplasma es escaso y muestra solo mitocondrias y lisosomas con un R.E.R. practicamente invisible. M.E.x 28.000. Biopsia nº 94-221. Descripción nº 23.



Fotonº 10. Previa a tratamiento. Corresponde a un queloide exuberante en un varón de raza negra. Muestra fibroblastos con grandes cisternas del R..E.R. y abundantes fibras colágenas. M.E. x 12.800. Biopsia nº 0116. Descripción nº 8.



8-b) *EL ESTUDIO DEL HLA*

Las dos partes más importantes de este trabajo, son el estudio anatómo-patológico y el estudio de los antígenos de histocompatibilidad humanos, que es el que vamos a exponer a continuación.⁵

Con las siglas S.P.H., se describe el Sistema Principal de Histocompatibilidad, existente en el organismo humano y del cuál se tiene conocimiento desde 1956 gracias a los estudios de Snell y colaboradores, cuando se descubren las leucoaglutininas. En 1958, Dausset describe el primer antígeno leucocitario denominado "Mac".

El lugar que ocupa un gen dentro de un cromosoma, se denomina "locus".

El "gen" es la porción de ADN, que controla la síntesis de una cadena polipeptídica concreta.

El "alelo" es cualquiera de las diferentes formas que puede adoptar un gen dentro de un "locus", pudiendo éstas derivar de un proceso de mutación ó de multiplicación.

Cuando dos ó más alelos, se presentan en una población con una frecuencia valorable, se habla de "polimorfismo".

La carga genética de un individuo, que deriva del patrón de herencia entre los miembros de la familia, se llama "genotipo".

El "fenotipo" es el conjunto de características identificables de un individuo, que son manifestación de su carga genética, pudiendo diversos genotipos, presentar el mismo fenotipo.

Se denomina "haplotipo" a un grupo de varios genes ubicados en el mismo cromosoma y que se transmiten en bloque por cada uno de los padres. El genotipo, consta de dos haplotipos, uno materno y otro paterno.

Se llama "ligamiento" a la tendencia de los genes de un mismo cromosoma, a segregarse juntos.

Se denomina "desequilibrio de ligamiento", a la tendencia de algunos alelos, localizados en loci estrechamente vinculados, a aparecer juntos en un mismo haplotipo, con una frecuencia mayor de la que cabe esperar por azar en una población concreta.

El I.r. es un locus (gen), que controla la Respuesta Inmune a una variedad de antígenos.

I.a. son los Antígenos Asociados a la región de la respuesta inmune y que por analogía con el ratón, se expresan sobre los linfocitos y macrófagos.

El S.P.H. (sistema principal de histocompatibilidad), es el conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6, y cuyos productos están implicados en la reacción orgánica del rechazo.

El sistema H.L.A. ("Human Leucocyte Antigens"), designa el primer locus descubierto, denominándose con estas siglas a un locus concreto de esta región, pero posteriormente, se ha establecido el nombre genérico de H.L.A. para todos los loci conocidos. En la actualidad existen varios loci bastante bien conocidos, entre los cuales cabe destacar aquellos denominados con las letras A, B, C, DR, DQ y DP, siendo cada uno de ellos polimórfico ó multialélico. Para señalar cada antígeno concreto, se usa la sigla H.L.A., seguida de un guión, luego de la letra que define su locus correspondiente y del número del alelo completo, por ejemplo:

HLA-B27.

Los genes controlan la síntesis de las cadenas polipeptídicas concretas, correspondientes a cada uno, por lo que al emigrar estas proteínas -antígenos-, a la superficie de la membrana celular, reciben el mismo nombre que el del gen sintetizador. Así, por ejemplo, el gen DRB1, sintetiza una serie de antígenos del mismo nombre, es decir DR, situados en la membrana celular y que reaccionarán con anticuerpos específicos contra ellos.

Los antígenos HLA, están sometidos en la superficie de la membrana celular, a un recambio metabólico, de modo que sufren cambios, se liberan al plasma u otros líquidos corporales y se eliminan por la orina, a la par que se produce su regeneración en la membrana. De aparición temprana en la vida fetal (aproximadamente a las seis semanas), persisten durante toda la vida y constituyen del 1 al 2 % de las proteínas de membrana.

Los antígenos A y B, están formados por una cadena pesada de glicoproteína, (peso molecular aproximado a 45.000 daltons), unida no covalentemente a otra ligera, constituida por β_2 -microglobulina, (P.M. = 11.000 daltons), la cuál está controlada por el cromosoma 15 y presenta cierta similitud con la porción C3H de la inmunoglobulina IgG.

Los productos del locus C, también están formados por una glicoproteína asociada a una molécula de β_2 -microglobulina, pero están menos estudiados que los anteriores.

Los antígenos HLA, se encuentran distribuidos de forma diferente. *Los A y B, se hallan en la superficie de todas las células nucleadas del organismo*, incluso, se han descrito en los hematíes. Los antígenos C, parecen hallarse preferentemente en los linfocitos. Se han encontrado también productos del HLA, en las membranas celulares internas -microsomias-. Las células más ricas en HLA, son los linfocitos, cualquiera que sea su procedencia. De todos ellos, los que tienen más cantidad, son los linfocitos B, seguidos de los T y finalmente los timocitos.

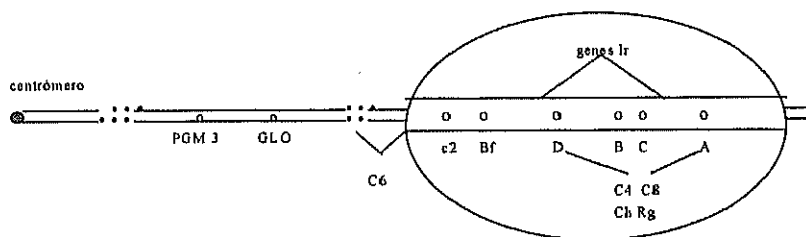
Por lo que respecta a la distribución hística, aparecen en casi todos los tejidos, con pequeñas diferencias cuantitativas; así, el bazo es el mayor portador, seguido de los pulmones, el hígado, el intestino, los riñones y el corazón. No existen en el cerebro.

Los antígenos DR, DQ y DP se encuentran sobre las células B, las T activadas y los monocitos, así como en las células epiteliales, endoteliales e incluso en los espermatozoides.

Además de estos loci, existentes en el Sistema Principal de Histocompatibilidad (SPH), hay otros genes denominados Ir (respuesta inmune), estrechamente vinculados a los anteriores, que se han sospechado por paralelismo, a los conocidos en animales

(ratón), y que controlan la respuesta inmune del individuo. Sus productos se denominan antígenos Ia (asociados a la respuesta inmune), y están ubicados en la superficie de los diferentes linfocitos y macrófagos. Todavía no se conocen bien sus funciones específicas. Son glicoproteínas con una estructura de dos cadenas y se cree que pueden ser receptores de los linfocitos T y que están íntimamente implicados en el reconocimiento de antígenos, por células supresoras o helper. Dada su distribución similar a los productos de los loci DR, DQ y DP, se plantea que sean los mismos.

Por último, dentro del S.P.H., hay otros loci, cuyos genes regulan los niveles séricos de componentes del complemento: C2, C4, C6, C8 y factor B de la properdina.



Esquema del brazo corto del cromosoma 6, donde asienta el Sistema Principal de Histocompatibilidad.

Detección de Antígenos de Histocompatibilidad

Para detectar los antígenos de los loci A, B y C, se emplean diversos métodos serológicos, entre los que cabe destacar el de citotoxicidad, con dos principales variantes, el de TERASAKI y el de Kisseyer-Nielssen; hay otros métodos, por aglutinación, por absorción e incluso, por inhibición de todos los anteriores. Por otra parte, existen otros que requieren marcaje isotópico. Las especificidades del locus C, son aún difíciles de diferenciar, por encontrarse en fuerte desequilibrio de ligamiento con las del locus B.

Los determinantes antigénicos de los loci DR, DQ y DP se determinan por la misma técnica que los A, B y C, sobre preparaciones enriquecidas en monocitos y linfocitos B, con test de lisis por complemento.

Funciones del Sistema Principal de Histocompatibilidad (S.P.H.)

El conjunto de genes de este S.P.H., se reagrupa en tres formas: Unos se responsabilizan de la respuesta inmune *dirigida a antígenos unidos a células* y que resultan extrañas al individuo: células infectadas por virus y aquellas con antígenos modificados por agentes físicos ó químicos ó alterados de otra forma. Así mismo, controlan la expresión de los antígenos diana que participan en la reacción del rechazo.

El segundo grupo, lo constituyen los genes que *controlan la respuesta inmune de anticuerpos, frente a antígenos solubles*. Los productos de estos genes, son probablemente los antígenos Ia.

El tercer grupo, son los responsables de la regulación de los niveles séricos de ciertos componentes del sistema del complemento.

De esta forma, los productos de los genes del S.P.H. *sirven como determinantes propios de cada individuo, para la respuesta inmune celular, humoral y de inmunovigilancia*. Su presencia al determinar las estructuras de la superficie celular, sirve de guía y salvaguarda, en la diferenciación específica de elementos celulares y permite la interacción celular precisa para morfogénesis y mantenimiento de la individualidad, integridad y mismidad del sujeto.

Asociación de HLA y enfermedad

El sistema HLA se caracteriza por su gran polimorfismo y por los fenómenos de desequilibrio de ligamiento. Ésto se debe probablemente a selección natural, ya que el emparejamiento de alelos en un haplotipo, no ocurre por azar.

Hay dos métodos para estudiar estas asociaciones. En el primero se realiza la tipificación del HLA en un grupo de enfermos no emparentados y en individuos normales, comparando las frecuencias observadas en ambos grupos. El segundo consiste en establecer el HLA en familias, obteniendo fenotipos y haplotipos, de sujetos normales y de enfermos y valorando si los miembros afectos, poseen haplotipos HLA iguales, con una frecuencia mayor de la esperada. La magnitud de la asociación, se suele expresar, como **riesgo relativo**, ésto es, la frecuencia del riesgo a desarrollar la enfermedad, por parte de aquellos individuos con un antígeno concreto presente, dividida por la del riesgo a padecerla por parte de aquellos que no la poseen.

Hay tres explicaciones a estas asociaciones: 1) Relación directa de un antígeno HLA concreto, con una enfermedad en particular. 2) Relación indirecta, por la que un locus HLA definido, sería un vecino próximo de otro gen, el cuál es el causante de la entidad nosológica. 3) Un artefacto en el muestreo.

Todas las enfermedades que se han encontrado asociadas a este sistema, ó son de causa desconocida e incierta, ó se sospecha de ellas una etiología inmune y en este caso estarían implicados los trastornos del mecanismo regulador del S.P.H.

Diversos sistemas del organismo, pueden ver implicada su patología en una asociación con el S.P.H. Los más importantes son: **LA PIEL**, (dermatitis herpética y psoriasis); Sistema esquelético (Reiter, espondiloartritis anquilopoyética); Sistema endocrino (diabetes mellitus juvenil, Addison); Neuromuscular (esclerosis múltiple, miastenia gravis); Gastrointestinal (hepatitis crónica activa, hemocromatosis y celiacía).

Todos los genes del sistema HLA se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. Los de Clase I son los A, B y C. Los de Clase II, los DR, DQ y DP. Los de Clase III, el complemento (C2, C4 y factor B).

REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DEL HLA EN NUESTROS PACIENTES

- **Pacientes. Toma de muestras para el estudio.**
- **El proceso de laboratorio.**
- **Análisis estadístico.**
- **Comentarios y conclusiones.**

- **Pacientes. Toma de muestras para el estudio**

De los 320 pacientes que están implicados en este trabajo, hemos realizado el estudio del HLA a 193 de ellos, con la finalidad de averiguar si existe una justificación genética a la aparición de hipertrofia en las cicatrices.

Se comenzó este estudio en el año 1986, cuando en el Laboratorio de Inmunología de este hospital, solo se podían detectar los antígenos de clase I (A, B y C), posteriormente se han ido incorporando los de clase II (DR y DQ).

Para la realización de esta investigación, se citaba a los pacientes en el Servicio de Inmunología (Dr. Arnaiz Villena), donde se les extraía la sangre, para lo cual no necesitaban estar en ayunas.

De los 193 pacientes a los que hemos investigado el HLA, hemos hecho varios grupos:

- 1.- Pacientes procedentes de cirugía cardíaca, con cicatrización hipertrófica (40 casos).
- 2.- Pacientes procedentes de cirugía cardíaca con buena cicatrización (47 casos).
- 3.- Pacientes con acné y cicatrices secundarias hipertróficas (30 casos).
- 4.- Pacientes con cicatrices hipertróficas ó queloides por otras causas (57 casos).
- 5.- Pacientes con buena cicatrización por diversas causas (4 casos)
- 6.- Personas de raza gitana con buena cicatrización (15 casos)

Dado que varios de los pacientes son de raza negra, china ó filipina, éstos no son incluidos en el análisis estadístico, debido a que por su diferencia genética no son válidos para el estudio. Solo exponemos los resultados y realizamos un comentario.

Los pacientes del primer grupo, son aquellos que presentaron una evidente hipertrofia cicatricial y cuyo tratamiento fué absolutamente necesario. Las cicatrices eran siempre de toracotomía media y en algunos pacientes, además, en una pierna, de donde se les había extraído la safena para realizar by-pass coronario.

Los del segundo grupo, ó no presentaron hipertrofia en ningún momento, o fué leve, y con un mínimo tratamiento, respondieron pronto hacia la normalidad cicatrizal.

Los del tercer grupo, pacientes con acné en cuyas cicatrices aparecen queloides o cicatrices hipertróficas, los hemos colocado en un grupo a parte, ya que consideramos representan una patología especial y precisamente de etiología autoinmune. Varios de estos pacientes, son los que refieren la aparición de queloides "espontáneos" en la parte superior del tórax, sin recordar la aparición previa de ninguna lesión. A varios de ellos, -siempre personas jóvenes- tuvimos que instaurarles tratamiento previo con Roacután y antibioterapia específica, hasta que les desapareciera totalmente el cuadro de acné, ya que en activo, no podíamos tratarles con corticoides.

El cuarto grupo, lo constituyen aquellos pacientes que presentaban cicatrices por cualquier otra causa distinta a las anteriormente especificadas, como secuelas de quemaduras, vacunas, heridas quirúrgicas de otra etiología, erosiones y heridas diversas, etc. (El paciente con los mayores y más numerosos queloides que hemos visto y tratado, es de raza negra y sus lesiones le fueron causadas en Guinea por torturas, a base de cables eléctricos, empleados tanto para flagelar como para descargar electricidad).

El quinto grupo, el más escaso, son cuatro personas que vimos por otras causas y a las que exploramos las cicatrices en un primer momento porque presentaban prurito o eritema, pero que con un mínimo tratamiento de pomada, se les resolvió el problema.

El sexto grupo lo forman las personas de raza gitana, que como hemos dicho ya, no presentan queloides, a pesar de que por el color de su piel y su ascendencia hindú, sería de esperar los presentaran en abundancia. Dos de estas personas, presentaban cicatrices que en un principio eran algo hipertróficas, pero respondieron enseguida al tratamiento, sin crear mayores problemas.

El grupo control con el que realizamos las comparaciones estadísticas, lo componen 176 personas estudiadas en el Servicio de Inmunología y que ha sido empleado ya para múltiples estudios realizados en ese Servicio^{17,18,19}.

Entre las personas estudiadas, podemos calcular que de los pacientes procedentes de cirugía cardíaca, el 46% presentaban hipertrofias y el 54% tenían buena cicatrización.

En el total de los estudiados para el HLA -193- (que representa el 60'3% de todos nuestros casos), encontramos que el 65'8% presentaban hipertrofias y el 34'2%, buena cicatrización, aunque estos porcentajes no significan gran cosa, ya que en general no se nos envían las buenas cicatrices.

El resultado de este estudio, nos llegaba en un tiempo promedio de entre tres y cuatro semanas. Lamentablemente, varios de estos resultados no nos llegaron. No obstante el número de casos conseguidos es suficiente para valoración estadística.

• El proceso de laboratorio.

Para la detección de los antígenos, hay que obtener los linfocitos B y T, lo cuál se hace por centrifugación de la sangre y agregación de sustancias que los separan del resto de las células hemáticas. Posteriormente, se introducen los linfocitos obtenidos, en una paja (similar a las de absorber líquidos por boca), en la cuál se ha introducido un vástago que lleva trabado un algodón de nylon, en forma de torunda, pero colocado manualmente, de forma muy expandida. Los linfocitos vertidos en esa paja, se dejan treinta minutos a 37° C. Posteriormente, se extrae el contenido y los linfocitos T, de superficie lisa, quedan sueltos en el líquido, en tanto que los linfocitos B, de superficie rugosa, quedan adheridos al algodón, debiendo extraerse posteriormente por expresión. Se tiñen con hemoglobina y luego se colocan en placas de TERASAKI, que tienen 60 ó 72 pocillos y en las cuales se puso previamente parafina. En cada uno de los pocillos de las placas, están las diluciones con los diversos anticuerpos, -en este laboratorio hay 400-. Al colocar los linfocitos en las placas, aparecen lisis celulares en aquellas en las que hay reacción antígeno-anticuerpo, con lo que las células afectadas mueren, indicando así, que en tal pocillo hay un antígeno equivalente al anticuerpo en ella

colocado. Estas placas se leen directamente en un microscopio conectado a un ordenador-lector, que automáticamente muestra en pantalla todos los antígenos HLA conocidos, que están en la superficie de las membranas celulares y que son identificados por el ordenador con sus denominaciones, gracias a la diferencia de color entre las células vivas y las muertas. En la actualidad, que se emplea la fluorescencia, si se mira directamente por el microscopio, se ven las células vivas de color verde y las muertas de color rojo. El ordenador reconoce los anticuerpos situados en cada uno de los pocillos de la placa, ya que su situación está programada. Anteriormente, se averiguaba la lisis celular, viendo en directo las células vivas y las muertas, que presentaban diferente forma y volumen.

De los linfocitos T, se obtienen los antígenos de Clase I (A, B y C). De los linfocitos B, los de clase II (DR y DQ).

Todos los antígenos que se van conociendo de nuevo, son revisados y estudiados hasta su completa identificación, por diferentes grupos de inmunólogos de varios países, que se reúnen periódicamente para acordar la nueva y definitiva identificación. Se editan periódicamente esos antígenos ya reconocidos, por lo que la reintegración de los mismos a todos los científicos, es constante. Hasta hace poco, aquellos antígenos que estaban en periodo de identificación, llevaban la letra W (=workshop), hasta que eran definitivamente identificados. En la actualidad ya no llevan esta letra, que se usa sistemáticamente en los antígenos C, para diferenciarlos del complemento.

Existen diversos alelos que se presentan siempre unidos con otros, como por ejemplo, el DR52, que va siempre unido a los DR3, DR5 y DR6. El DR51 va unido al DR2. El DR53, a los DR4, DR7 y DR9. Los DR1, DR8 y DR10, van siempre solos. Por lo cual hay que descartar estas asociaciones, al hacer valoraciones estadísticas. Existen tablas bien estudiadas de estas asociaciones, que se usan en la realización de estas estadísticas.

Los denominados Bw4 y Bw6, son "determinantes antigénicos", y aparecen como una parte o apéndice de otros alelos, por lo cual van indefectiblemente unidos a ellos.

Los alelos que son raros, ó nuevos ó que son homocigotos, se denominan "blancos" y se describen como A- ó Ax, por ejemplo.

En las páginas siguientes, presentamos unos cuadros, con los seis grupos de pacientes a los que hemos realizado el estudio del HLA, y en los que aparecen los alelos encontrados en cada uno de ellos.

Detrás de estos cuadros, presentamos unas tablas en las que aparecen los 82 alelos estudiados, -16 del locus A, 34 del locus B, 9 del locus C, 16 del locus DR y 7 del locus DQ, y su distribución en los grupos de pacientes. Son las tablas 1A y 1B.

A continuación, en las tablas 2A y 2B, presentamos el análisis estadístico de todos los alelos estudiados.

Metodología estadística

Nuestro objetivo es encontrar la posible relación entre la presencia ó ausencia de determinados alelos, y la anomalía que supone la aparición de queloides ó cicatrices hipertróficas.

La presencia ó ausencia del alelo es una variable binomial que en la población sigue una distribución de **Bernoulli**²⁰, caracterizada por el valor p, probabilidad de que un individuo perteneciente a esta población posea el alelo.

La estimación de p se realiza con la proporción de individuos que poseen el alelo dentro de la muestra. Es decir, si N es el número total de individuos de la muestra y a el número de individuos que posean el alelo dentro de la misma, entonces el estimador es $\hat{p} = a/N$.

Una vez que hemos determinado los distintos estimadores para cada grupo, así como en el grupo control que ya conocemos, debemos averiguar si las diferencias de distribución en los distintos grupos, son estadísticamente significativas. Si así lo fuera, podríamos pensar en una asociación del alelo con la patología estudiada (en este caso presentación de queloides). Para valorar esta asociación hemos aplicado la metodología de G.Thomson y W.Bodmer, por medio de los estimadores de grado de asociación, **fracción etiológica -δ-**, y **riesgo relativo -RR-**. La fracción etiológica, estadísticamente carece de sentido en las asociaciones negativas (y puede oscilar entre 0 -ausencia de ligamiento- y 1 -máximo ligamiento), pero en nuestro estudio, sí tiene valor el hecho de una asociación negativa, como se verá más adelante.

Las fórmulas para obtener estos dos valores son :

$$\delta = (a/ N_1 - b/N_2) (1 - b/N_2)^{-1}$$

$$RR = ad/ bc$$

Teniendo en cuenta que :

	Enfermos	Normales
Alelo +	a	b
Alelo -	c	d
Total	N ₁	N ₂N

Para valorar el nivel de significación estadística de estas asociaciones, se ha utilizado el estadístico χ^2 modificado por Yates, cuya fórmula es :

$$\chi^2_{Yates} = \frac{[(ad - bc) - 0,5N]^2 N}{(a + b)(c + d) N_1 N_2}$$

Siendo a y b las frecuencias absolutas del alelo en enfermos y normales respectivamente. N₁ y N₂ son el número de enfermos y normales. N el total de personas.

En las **Tablas 1A y 1B**, la primera columna representa el número de veces que aparece cada alelo en el total de pacientes y el porcentaje que representa. En las

siguientes columnas, se representa así mismo, el número de alelos y su porcentaje, en cada uno de los grupos, siendo “CCCQ” = cirugía cardíaca con queloide y “CCSQ” = cirugía cardíaca sin queloide. En la columna “control”, aparece el grupo estudiado como tal, entre personas sanas, por el Servicio de Inmunología.

En las **Tablas 2A y 2B**, se realiza el cálculo estadístico, comparando dos a dos, los diferentes grupos y sacando los valores de :

1) δ = Fracción etiológica, que oscila entre 0 (ausencia de ligamiento) y 1 (máximo ligamiento), y carece de sentido en las asociaciones negativas.

2) **RR** = Riesgo relativo de padecer la presencia de patología.

3) χ^2 = chi cuadrado (corregido por Yates), que valora la significación de las asociaciones encontradas.

Estos tres valores nos muestran el grado de asociación de los alelos estudiados, con la tendencia a presentar cicatrices hipertróficas.

Se han estudiado las relaciones entre **CCCQ** y **CCSQ**; entre **Hipertrofias** y **No Hipertrofias** (de todos los grupos); entre **Hipertrofias** y **Gitanos**; entre **Hipertrofias** y grupo **Control**; entre **Acné+Queloide** y grupo **Control**, entre **Gitanos** y grupo **Control** ; entre **No Hipertrofias** y **Control** y finalmente entre **No Hipertrofias** y **acné**.

Después de estas tablas, hemos realizado un cuadro en el que hemos extraído aquellos alelos que han resultado más representativos en este estudio: son 27 de los 82 estudiados. En este cuadro, hemos realizado simplemente una flechas, que indican de forma fácilmente visual, las diferencias en aumento o disminución, de la proporción de alelos, según los grupos en los que aparecen estas variaciones.

PACIENTES DE CIRUGÍA CARDIACA CON QUELOIDES (40 CASOS)

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
ACEBO G.,P.	11	30	18	35	6	6	4	5	3	6	52		1	2
ALVARO C.,R.	2	3	18	47	4	4	5	6	3	6	52		1	2
ANTONA L.,A.	11	30	18	27	4	6	1	5	1	3	52		1	2
ASENCIO S.,M ^a .M.	3	26	7	14	6	6	-	7	1	7		53	1	2
BASCÓN C.,J.	2	-	55	57	4	6	3	6	6	7	52	53	1	-
BELINCHÓN O.,P.	2	11	41	51	4	6	-	-	3	7	52	53	-	2
CUBAS C.,J.	2	3	44	45	4	6	5	6
DELGADO M.,A.	2	3	18	51	4	6	5	-	4	7		53	2	8
FERNÁNDEZ V.,A.	2	-	8	44	4	6	5	7	3	13	52		1	2
GARCÍA F.,J.	2	33	7	14	6	6	-	-	1	11	52		1	7
GARCÍA V.,P.	2	29	51	62	4	6	3	-	4	7		53	2	3
GÓMEZ S.,E.	1	28	51	57	4	4	5	6	7	13	52	53	1	2
GONZÁLEZ S.,A.	23	25	18	49	4	6	-	-	2	13	52		1	-
HERNÁNDEZ G.,Y.	3	24	44	52	4	4	-	-	1	7		53	1	2
HERNÁNDEZ V.,M ^a .P.	2	29	41	44	4	6	-	-	7	11		53	2	7
JOVER G.,M ^a .P.	2	32	35	55	6	6	1	4	4	11	52	53	3	7
JUÁREZ M.,C.	2	24	13	35	4	6	4	-	7	11	52	53	2	7
LERENA R.,C.	2	26	44	49	4	4	4	-	1	7		53	1	2
MENDIZÁBAL P.,C.	3	26	44	62	4	6	3	-	1	7		53	1	2
MOLINA C.,M.	1	3	7	51	4	6	-	-	1	2			1	-
MONTOYA J.,E.	2	33	14	51	4	6	-	-	7	11	52	53	2	7
MORAL M.,J.	1	24	7	8	6	6	-	-	2	3		53	1	2
MORENO H.,J.	2	-	49	51	4	4	-	-	1	13	52		1	-
MORENO P.,M ^a .D.	3	24	38	57	4	4	6	-	4	-	52		-	3
MUÑOZ I.,M ^a .T.	2	28	27	35	4	6	1	4	1	-			1	-
NAVARRO M.,M.	2	29	44	62	4	4	3	-	2	3	52		1	2
NICOLÁS M.,C.	11	25	38	51	4	4	-	-	4	7		53	2	3
OSSA C.,A.	1	2	7	57	4	6	7	-	3	11	52		2	7
PALOMEQUE C.,J.L.	2	3	57	-	4	4	6	-	7	9		53	2	3
RICO G.,C.	30	-	60	62	6	6	3	-	4	13	52	53	1	3
RIQUELME V.,E.	1	24	7	27	4	6	2	-	1	-			1	-
ROCHA R.,P.	1	25	7	14	6	6	-	-	2	11	52		1	7
RODRÍGUEZ F.,V.	1	2	44	57	4	6	5	-	4	7		53	2	3
RUIZ M.,M.	1	29	7	44	4	6	-	-	7	10		53	1	2
SABROSO A.,M.A.	11	30	13	55	4	6	3	-	1	6	52		1	-
SÁNCHEZ A.,C.	3	29	14	44	4	6	-	-	1	7		53	1	2
SÁNCHEZ G.,M.	2	28	14	35	6	6	4	-	7	13	52	53	1	2
SÁNCHEZ L.,V.	23	24	7	14	6	6	7	-	1	2			1	-
SIERRA I.,T.	2	33	14	50	6	6	6	8	1	7		53	1	2
VALLEJO R.,T.	3	31	47	51	4	6	2	6	4	7		53	2	7

-Para estadística ,considerar solo 39 casos de clase II (DR y DQ)

PACIENTES DE CIRUGÍA CARDÍACA SIN QUELOIDES. 47 CASOS

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
AGUILAR S.,A.	1	2	18	49	4	6	-	7	3	11	52		2	7
ALCALDE A.,A.	11	23	44	62	4	6	4	-	4	9		53	3	-
ARROYO G.,J.	1	2	7	57	4	6	-	7	2	3	52		1	2
BALBÁS F.,E.	3	24	35	49	4	4	4	-	3	7	52	53	2	3
BENÍTEZ C.,I.	29	32	18	44	4	6	-	7	7	11	52	53	2	7
BERNABEU P.,V.	7	10		53	1	2
BLANCO G.,A.	2	11	8	27	4	6	1	-	3	8	52		1	2
CID S-V.,M.	28	30	18	35	4	6	4	5	3	6	52		1	2
COBOS S.,J.	3	11	37	39	4	6	-	-	-	13	52		1	-
CUEVAS d. I.F.,A.	1	2	18	57	4	6	5	7	7	11	52	53	2	7
DÍAZ B.,J.A.	1	2	27	58	4	4	2	3	3	11	52		2	7
DURÁN M.,E.	2	-	44	49	4	4	-	7	1	3	52		1	2
ESPINOSA N.,A.	2	-	44	-	4	4	5	-	4	7		53	2	7
FERNANDEZ d.O.J.L.	1	24	18	62	6	6	3	5	3	9	52	53	2	3
FUERTES M.,C.	3	32	44	51	4	4	-	-
GALLARDO L.,C.	2	3	7	18	6	6	5	-	2	3	52		1	2
GARCÍA R.,A.	1	3	7	57	4	6	6	7	2	11	52		1	7
GARRIDO G.,A.	31	33	8	14	6	6	-	-	3	11	52		2	7
GONZÁLEZ B.,L.	11	30	18	35	6	6	4	5	3	6	52		1	2
GONZÁLEZ M.,P.	3	24	13	44	4	4	5	6	1	7		53	1	2
GUTIÉRREZ F.,M.	2	32	27	50	4	6	2	6	7	11	52	53	2	7
HARO E.,P.	2	29	39	44	4	6	7	-	2	4		53	1	7
JIMÉNEZ V.,C.	2	29	18	44	4	6	5	-	3	4	52	53	2	3
LEÓN B.,J.	29	-	44	-	4	4	5	-	8	13	52		1	-
LÓPEZ C.,F.	1	24	37	39	4	6	6	-	1	11	52		1	7
LÓPEZ V.,R.	24	32	18	60	6	6	1	5	3	13	52		2	7
MARTÍN B.,R.	2	3	35	39	6	6	3	-	2	8	52		1	2
MATAS G.,S.	1	29	8	44	4	6	-	-	3	7	52	53	-	2
MIGUEL M.,M.	2	-	35	50	6	6	4	6	2	13	52		1	-
MINGO L.,C.	1	3	35	38	4	6	4	-	3	-	52		1	2
MORA C.,A.	1	2	8	60	6	6	2	7	2	7		53	1	2
PRADA C.,L.	2	29	7	50	6	6	6	7	1	11	52		1	7
PULIDO M.,P.	2	24	44	50	4	4	5	-	4	10		53	1	7
REVUELTA G.,L.	1	29	35	44	4	6	3	4	2	11	52		1	7
RODRÍGUEZ A.,J.	26	28	35	49	4	6	4	-	1	11	52		1	7
RODRÍGUEZ C.,L.	3	11	7	27	4	6	1	-	2	4		53	1	3
RODRÍGUEZ G.,J.	1	2	7	55	6	6	-	6	8	10			1	-
SÁNCHEZ D.,I.	26	30	18	57	6	6	5	6	4	-		53	-	3
SÁNCHEZ M.,A.	1	2	51	57	4	4	-	-	4	10		53	1	3
SANGUINO F.,J.	3	-	7	44	4	6	-	7	2	4		53	1	3
SÁNTOS G.,F.	26	30	18	35	6	6	4	5	1	-			1	-
SAZ F.,M.	2	33	38	44	4	4	5	-	4	11	52	53	3	7
SERRES N.,J.	11	-	35	60	6	6	3	4	1	4		53	1	7
TINTORERO T.,D.	2	29	44	-	4	4	5	-	1	3	52		1	2
TIRADO H.,P.	2	11	7	45	6	6	6	7	3	7	52	53	-	2
VINUESA V.,J.	31	-	38	60	4	6	3	-	4	11	52	53	3	7
VIÑAS L.,E.	1	31	7	8	6	6	-	7	3	13	52		1	2

- Para estadística, considerar 46 casos de clase I (A, B, C)
- Para estadística, considerar 46 casos de clase II (DR y DQ)

PACIENTES CON ACNÉ Y CICATRIZACIÓN HIPERTRÓFICA (29 + 1 CASOS)

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
ALBACETE D.,A.	3	29	35	45	6	6	4	-	3	11	52		2	7
ANDRÉS G.,J.	23	31	35	44	4	6	4	-	7	11	52	53	2	7
ANEIROS A.,J.	1	2	44	57	4	4	-	-	4	8		53	-	3
BERMEJO R.,J.J.	1	31	44	57	4	4	5	6	7	13	52	53	1	3
BLAZQUEZ C.,M.	3	11	27	35	4	6	1	4	1	13	52		1	-
CABRERA C.,P.	2	29	62	-	6	6	-	-
CASADO C.,Mª.J.	2	11	8	35	6	6	4	-	3	4	52	53	2	7
CASTILLO R.,S.	2	33	14	51	4	6	-	-	1	11	52		1	7
DÍAZ P.,A.	-	26	38	49	4	4	-	-	11	13	52		1	7
DIEGO A.,A.	1	26	8	38	4	6	-	7	3	4	52	53	2	8
EXÓSITO B.,S.	2	-	-	51	4	4	-	-	7	8		53	2	7
GARCÍA A.,H.	11	30	13	60	4	6	3	6	4	7		53	2	3
GIL R.,F.	3	29	14	38	4	6	-	-	1	-	-	-	1	-
GONZÁLEZ M.,S.	2	3	7	35	6	6	4	-	2	13	52		1	-
HOYOS M.,J.L.	11	33	14	62	6	6	3	8
LÓPEZ G.,B.	3	29	41	51	4	6	-	-	7	13	52	53	1	2
LÓPEZ R.,J.L.	1	11	35	51	4	6	4	-	2	11	52		1	7
MIGUEL V.,A.	3	24	7	44	4	6	5	-	1	7		53	1	2
MORENO G.,F.	24	29	44	63	4	4	-	-	7	13	52		1	2
MUÑOZ C.,L.F.	2	11	7	39	6	6	-	-
NOMBELA A.,F.J.	-	32	35	39	6	6	4	-	1	11	52		1	7
ORDAX O.,C.	2	-	44	49	4	6	4	-	2	11	52		1	7
ORDÓÑEZ M.,J.	2	3	8	39	6	6	-	-
ORS L.,R.	2	24	35	58	4	6	4	-	4	13	52	53	1	8
RAMOS C.,O.	3	24	7	14	6	6	-	-	2	13	52		1	3
RODRÍGUEZ A.,J.C.	2	29	51	62	4	6	1	4	8	11	52		-	7
RUBIO R.,A.M.	31	33	7	44	4	6	5	7	2	3	52		1	2
SOBRADOS A.,J.A.	2	-	8	18	6	6	-	-	3	11	52		2	7
ZIMNYS C.,E.	2	32	13	50	4	6	6	-

RAZA NEGRA:

GOMBÉ M.,A.	2	24	44	70	4	4	2	7	8	13	52		1	-
-------------	---	----	----	----	---	---	---	---	---	----	----	--	---	---

-Para estadística, considerar solo 26 casos de clase II (DR y DQ)

PACIENTES CON QUELOIDES POR OTRAS CAUSAS (51 + 6 CASOS)

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
AGUAYO R., F.	2	3	17	35	4	6	-	-	3	11	52		2	7
ALVAREZ G., R.	2	32	44	51	4	4	-	-	4	11	52	53	3	7
ARCO E., A.	-	24	35	44	4	6	4	-
BASCUÑANA M., E.	2	24	14	45	6	6	-	-	10	13	52		1	3
BELTRÁN L., F. J.	2	24	35	62	6	6	2	4	11	-	52		-	7
BEN O., M.	3	30	35	50	6	6	4	-	3	13	52		1	2
CABA C., A.	2	24	7	51	4	6	5	-	7	9	53		2	9
CARRASCOSA P., E.	2	23	7	44	4	6	4	-	2	6	52		1	-
DÍAZ M., M.	3	-	7	18	6	6	-	-	2	4	53		1	7
ESCOBAR B., M.	26	30	49	60	4	6	3	-
FUERTES V., M.	29	-	44	-	4	4	-	-
GARCÍA G., L.	2	29	35	51	4	6	4	-
GARCÍA V., M.	11	24	8	51	4	6	-	-	3	11	52		2	3
GIL M., A.	2	-	50	-	6	6	4	-	4	6	52	53	2	7
GIL S., J. A.	1	3	35	55	6	6	3	4	2	11	52		1	7
GONZÁLEZ P., F.	11	24	14	35	6	6	4	-	1	7	53		1	2
GRANADO C., M.	1	23	35	51	4	6	-	-	4	6	52	53	1	7
GUERRERO R., J.	30	31	18	60	6	6	3	5	3	4	52	53	2	8
GUZMÁN S., C.	26	-	7	35	6	6	4	7	4	11	52	53	3	7
HASEMBER B., T.	1	32	17	35	4	6	4	-
HERNÁNDEZ G., M ^a . J.	24	-	35	-	6	6	4	-	4	11	52	53	3	7
HERRANZ G., B.	3	29	38	44	4	4	-	-	7	11	52	53	2	7
JIMÉNEZ D., M ^a . T.	2	33	14	62	6	6	3	-	1	4	53		1	3
JIMENO B., R. M.	1	24	8	62	6	6	3	-	3	14	52		1	2
JIMENO O., E.	2	11	56	62	6	6	1	3	11	-	52		-	7
JULIÁN A., R.	2	3	7	50	6	6	6	-
JULIÁN G., B.	2	-	44	60	6	6	3	5	4	13	52	53	1	3
LAGUNA O., M.	1	2	7	8	6	6	7	-	2	3	52		1	2
LÓPEZ I., B.	11	24	35	39	6	6	4	7	6	8	52		1	-
MARÍN M., N.	2	24	18	49	4	6	5	7	2	3	52		1	2
MOLINA R., E.	26	29	38	44	4	4	-	-
MORA B., A. M.	3	-	7	50	6	6	6	7	2	4	53		1	3
MORÁN V., P.	11	29	35	60	6	6	4	-	4	11	52	53	3	7
MUÑOZ S., G.	26	30	17	18	4	6	5	6
PASCUAL A., L.	2	28	35	38	4	6	4	-	1	6	52		1	-
PAZ A., E.	2	-	35	37	4	6	4	6	4	4	53		-	7
PERALES R., I.	1	-	7	8	6	6	-	7	3	4	52	53	2	3
PEREA T., C.	2	-	7	18	6	6	5	7	2	3	52		1	2
PLAZA M., M.	1	11	8	51	4	6	-	-	3	13	52		1	2
PRADA R., G.	23	28	7	14	6	6	-	-	5	6	52		-	3
QUESADA J., C.	29	30	18	44	4	6	5	-
SALINAS V., J.	2	11	27	44	4	4	1	5	1	2	53		1	-
SÁNCHEZ C., V.	2	-	-	44	4	4	5	-	7	9	53		2	9
SÁNCHEZ S., V.	2	11	44	55	4	6	3	5
SERRANO Z., F.	3	-	27	35	4	6	2	4	1	5	52		1	3
TOMÁS R., E.	1	2	8	50	6	6	6	7	3	7	52	53	-	2
TORRUBIA M., M ^a . D.	2	11	22	35	6	6	4	-	11	14	52		1	7
TRIVIÑO R., E.	30	-	7	18	6	6	5	-
VALERO M., M ^a . G.	1	2	13	35	4	6	4	-	4	7	53		2	3
VIEJO M., R.	1	24	8	39	6	6	-	-
VIÑUELAS F., M ^a . L.	26	30	13	62	4	6	3	6	6	7	52	53	1	2
FILIPINA:														
ORACIÓN A., F.	24	-	51	62	4	6	4	7	2	-			1	-
CHINA:														
XUAN, X.-L.	11	24	27	60	4	6	1	3	11	-	52		-	7
RAZA NEGRA:														
HABIBALLAH, A.	28	29	35	45	6	6	4	-	9	13	52	53	1	3
MANGUE E., F.	3	24	44	57	4	4	-	6	-	13	52		1	
MUALONDO, M., F.	2	-	44	-	4	4	-	-	2	13	52	---	1	-
OBASOGIE, I.	26	30	35	-	6	6	4	-	1	10	-	-	1	-

Para estadística considerar solo 37 casos de clase II (DR y DQ).

PACIENTES CON BUENA CICATRIZACION (OTRAS CAUSAS)

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
BARRERA, M ^a . A.	2	32	35	-	6	6	4	-
BAÑUELOS Ch., E.	2	-	14	49	4	6	7	-	4	7	53		2	7
CANO P., D.	11	-	7	22	6	6	-	-	2	9	53		1	3
ESQUER L., A.	3	26	50	62	6	6	4	-

-para estadística considerar solo 2 casos de clase II, (DR y DQ),

Gitanos : BUENA CICATRIZACIÓN (16 CASOS)

NOMBRE	HLA-A		HLA-B		Bw4/Bw6		HLA-Cw		HLA-DR		DR52/DR53		HLA-DQ	
AMADOR A., J.	1	11	35	49	4	6	-	-	8	11	52		1	3
AMADOR E., J.	1	-	18	60	6	6	-	-	10	-			1	-
AMADOR M., F.	-	2	35	51	4	6	4	-	2	4	53		1	3
AMAYA A., F.	1	11	58	61	4	6	7	-	6	7	52	53	1	3
CORTÉS C., A.	1	24	55	57	4	6	3	6	3	8	52		1	2
ESCUDERO E., C.	1	32	27	61	4	6	2	-	2	6	52		1	-
FERNÁNDEZ I., M.	26	30	18	38	4	6	5	-	3	6	52		1	2
GONZÁLEZ L., J.	3	11	18	61	6	6	4	-	2	13	52	-	1	-
MUÑOZ A., S.	1	2	18	44	4	6	-	-	1	11	52		1	7
NAVARRO M., M.	1	24	13	52	4	4	6	-	2	7	53		1	2
PERALTA P., E.	24	30	18	55	6	6	3	5	3	14	52		1	2
PÉREZ B., R.	11	-	15	39	6	6	-	-	2	7	53		1	3
RODRÍGUEZ H., M ^a L.	1	-	-	57	4	4	-	6	-	13	52		1	-
ROMERO L., R.	3	24	18	55	6	6	3	-	2	6	52		1	-
TOROSIO V., M.	1	-	57	63	4	4	-	6	3	7	52	53		2
VACA B., D.	1	11	18	61	6	6	5	-	3	8	52		1	2

Alelo	HIPERTROFIAS										CONTROL	%CONTROL
	Total	%Total	Hipertrofi	%	CCCQ	%CCCQ	Acné	%Acné	Otras	%Otras		
Clase I	133	100,0%	127	95,8%	40	20,7%	39	15,8%	87	29,6%	176	100,0%
A1	46	23,5%	22	17,3%	8	20,0%	4	13,3%	10	17,5%	40	22,7%
A2	84	43,5%	69	48,5%	21	52,5%	14	46,7%	24	42,1%	70	44,9%
A3	41	21,2%	28	22,0%	11	27,5%	8	26,7%	9	16,8%	25	14,2%
A11	34	17,6%	21	18,5%	5	12,5%	6	20,0%	10	17,5%	5	2,8%
A23	7	3,6%	6	4,7%	2	5,0%	1	3,3%	3	5,3%	25	14,2%
A24	25	18,1%	25	19,7%	8	15,0%	5	16,7%	14	24,6%	8	4,5%
A25	3	1,6%	3	2,4%	3	7,5%	0	0,0%	0	0,0%	21	11,9%
A26	16	8,3%	11	8,7%	3	7,5%	2	6,7%	6	10,5%	28	16,9%
A28	8	4,1%	6	4,7%	3	7,5%	0	0,0%	3	5,3%	12	6,8%
A29	26	13,5%	18	14,2%	5	12,5%	6	20,0%	7	12,3%	31	17,6%
A30	19	9,8%	13	10,2%	4	10,0%	1	3,3%	8	14,0%	21	11,8%
A31	8	4,1%	5	3,9%	1	2,5%	3	10,0%	1	1,8%	6	3,4%
A32	11	5,7%	5	3,9%	1	2,5%	2	6,7%	2	3,5%	15	8,5%
A33	9	4,7%	7	5,5%	3	7,5%	3	10,0%	1	1,8%	11	6,3%
A34	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,7%
A-	36	18,7%	24	18,8%	4	10,0%	5	16,7%	15	26,3%	22	12,5%
Bw4	121	62,7%	79	62,2%	30	75,0%	20	66,7%	29	50,9%		
Bw5	156	80,8%	104	81,8%	31	77,5%	24	80,0%	49	86,0%		
B7	35	18,1%	25	19,7%	9	22,5%	5	16,7%	11	19,3%	25	14,2%
B8	18	9,3%	13	10,2%	2	5,0%	4	13,3%	7	12,3%	18	10,2%
B13	8	4,1%	6	4,7%	2	5,0%	2	6,7%	2	3,5%	12	6,8%
B14	18	9,3%	16	12,6%	8	20,0%	4	13,3%	4	7,0%	34	19,3%
B15	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
B17	3	1,6%	3	2,4%	0	0,0%	0	0,0%	3	5,3%		
B18	31	16,1%	13	10,2%	5	12,5%	1	3,3%	7	12,3%	29	16,5%
B22	2	1,0%	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,8%		
B27	12	6,2%	7	5,5%	3	7,5%	1	3,3%	3	5,3%	9	5,1%
B35	46	23,8%	33	26,0%	5	12,5%	8	26,7%	20	35,1%	23	13,1%
B37	3	1,6%	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,8%	7	4,0%
B38	12	6,2%	8	6,3%	2	5,0%	3	10,0%	3	5,3%	6	2,8%
B39	10	5,2%	5	3,9%	0	0,0%	3	10,0%	2	3,5%	7	4,0%
B41	3	1,6%	3	2,4%	2	5,0%	1	3,3%	0	0,0%	4	2,3%
B44	47	24,4%	31	24,4%	10	25,0%	8	26,7%	13	22,8%	51	28,0%
B45	5	2,6%	4	3,1%	1	2,5%	1	3,3%	2	3,5%	5	2,8%
B47	2	1,0%	2	1,6%	2	5,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,6%
B49	13	6,7%	7	5,5%	3	7,5%	2	6,7%	2	3,5%	13	7,4%
B50	12	6,2%	7	5,5%	1	2,5%	1	3,3%	5	8,8%	10	5,7%
B51	24	12,4%	21	16,5%	9	22,5%	5	16,7%	7	12,3%	25	14,2%
B52	2	1,0%	1	0,8%	1	2,5%	0	0,0%	0	0,0%	7	4,0%
B53	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,7%
B55	9	4,7%	5	3,9%	3	7,5%	0	0,0%	2	3,5%	5	2,8%
B56	1	0,5%	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,8%	0	0,0%
B57	17	8,8%	9	7,1%	6	15,0%	2	6,7%	1	1,8%	10	5,7%
B58	3	1,6%	1	0,8%	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	4	2,3%
B60	12	6,2%	7	5,5%	1	2,5%	1	3,3%	5	8,8%	4	2,3%
B61	4	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	2,3%
B62	16	8,3%	13	10,2%	4	10,0%	3	10,0%	6	10,5%	14	8,0%
B63	2	1,0%	1	0,8%	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	1	0,6%
B70	1	0,5%	1	0,8%	0	0,0%	1	3,3%	0	0,0%	2	1,1%
B-	11	5,7%	7	5,5%	1	2,5%	2	6,7%	4	7,0%	20	11,4%
Cw1	11	5,7%	8	6,3%	3	7,5%	2	6,7%	3	5,3%	12	6,8%
Cw2	9	4,7%	5	3,9%	2	5,0%	1	3,3%	2	3,5%	6	3,4%
Cw3	27	14,0%	18	14,2%	6	15,0%	2	6,7%	10	17,5%	17	9,7%
Cw4	51	26,4%	37	29,1%	6	15,0%	10	33,3%	21	36,8%	30	17,0%
Cw5	40	20,7%	22	17,3%	8	20,0%	3	10,0%	11	19,3%	35	19,9%
Cw6	31	16,1%	18	14,2%	8	20,0%	3	10,0%	7	12,3%	35	19,9%
Cw7	30	15,5%	16	12,6%	4	10,0%	3	10,0%	9	15,8%	55	31,3%
Cw8	3	1,6%	2	1,6%	1	2,5%	1	3,3%	0	0,0%	11	6,3%
C-	130	67,4%	87	68,5%	29	72,5%	23	76,7%	35	61,4%	122	68,3%
Clase II	173	100,0%	109	63,0%	39	22,5%	28	14,8%	43	25,0%	178	100,0%
DR1	34	19,7%	25	22,9%	14	35,9%	5	20,0%	6	13,3%	36	20,5%
DR2	38	22,0%	21	19,3%	6	15,4%	5	20,0%	10	22,2%	42	23,9%
DR3	47	27,2%	24	22,0%	8	20,5%	5	20,0%	11	24,4%	48	27,3%
DR4	41	23,7%	27	24,8%	8	20,5%	5	20,0%	14	31,1%	40	22,7%
DR5	2	1,2%	2	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,4%		
DR6	17	9,8%	11	10,1%	4	10,3%	0	0,0%	7	15,6%		
DR7	49	28,3%	34	31,2%	20	51,3%	7	28,0%	7	15,6%	67	38,1%
DR8	12	6,9%	5	4,6%	0	0,0%	4	16,0%	1	2,2%	11	6,3%
DR9	7	4,0%	4	3,7%	1	2,6%	0	0,0%	3	6,7%	6	3,4%
DR10	8	4,6%	3	2,8%	1	2,6%	0	0,0%	2	4,4%	12	6,8%
DR11	43	24,9%	28	25,7%	7	17,9%	9	36,0%	12	26,7%	30	17,0%
DR13	29	16,8%	22	20,2%	6	15,4%	9	36,0%	7	15,6%	28	15,8%
DR14	3	1,7%	2	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,4%	8	4,5%
DR52	118	68,2%	74	67,9%	20	51,3%	20	80,0%	34	75,6%	99	56,3%
DR53	82	47,4%	53	48,6%	23	58,0%	10	40,0%	20	44,4%	96	54,5%
DR-	14	8,1%	9	8,3%	3	7,7%	1	4,0%	5	11,1%	25	14,2%
DQ1	113	65,3%	68	62,4%	26	66,7%	16	64,0%	26	57,8%	104	58,1%
DQ2	88	50,9%	55	50,5%	26	66,7%	11	44,0%	18	40,0%	96	54,5%
DQ3	40	23,1%	25	22,9%	7	17,9%	4	16,0%	14	31,1%		
DQ7	54	31,2%	34	31,2%	8	20,5%	11	44,0%	15	33,3%	42	23,9%
DQ8	4	2,3%	4	3,7%	1	2,6%	2	8,0%	1	2,2%	31	17,6%
DQ9	2	1,2%	2	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	4,4%		
DQ-	39	22,5%	27	24,8%	10	25,6%	6	24,0%	11	24,4%	79	44,9%

NO HIPERTROFIAS											
Alelo	Total	%Total	No Hipert	%	CCSG	%CCSG	B. Cicat	%B. Cicat	Gitano	%Gitano	CONTROL
Clase I	103	100,0%	50	25,9%	46	23,8%	4	2,1%	16	8,3%	176
A1	40	23,8%	14	28,0%	14	30,4%	0	0,0%	10	62,5%	40
A2	54	43,5%	23	46,0%	21	45,7%	2	50,0%	2	12,5%	79
A3	41	21,2%	11	22,0%	10	21,7%	1	25,0%	2	12,5%	25
A11	34	17,0%	8	16,0%	7	15,2%	1	25,0%	5	31,3%	5
A23	7	3,6%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	25
A24	35	18,1%	6	12,0%	6	13,0%	0	0,0%	4	25,0%	8
A25	3	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	21
A26	16	8,3%	4	8,0%	3	6,5%	1	25,0%	1	6,3%	28
A28	8	4,1%	2	4,0%	2	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	12
A29	26	13,5%	8	16,0%	8	17,4%	0	0,0%	0	0,0%	31
A30	19	9,8%	4	8,0%	4	8,7%	0	0,0%	2	12,5%	21
A31	8	4,1%	3	6,0%	3	6,5%	0	0,0%	0	0,0%	6
A32	11	5,7%	5	10,0%	4	8,7%	1	25,0%	1	6,3%	15
A33	9	4,7%	2	4,0%	2	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	11
A34	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3
A-	36	18,7%	9	18,0%	7	15,2%	2	50,0%	3	18,8%	22
Bw4	121	62,7%	32	64,0%	31	67,4%	1	25,0%	10	62,5%	
Bw5	156	80,8%	39	78,0%	35	76,1%	4	100,0%	13	81,3%	
B7	35	18,1%	10	20,0%	9	19,6%	1	25,0%	0	0,0%	25
B8	16	9,3%	5	10,0%	5	10,9%	0	0,0%	0	0,0%	18
B13	8	4,1%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	1	6,3%	12
B14	18	9,3%	2	4,0%	1	2,2%	1	25,0%	0	0,0%	34
B16	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	6,3%	
B17	3	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
B18	31	16,1%	11	22,0%	11	23,9%	0	0,0%	7	43,8%	29
B22	2	1,0%	1	2,0%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	
B27	12	6,2%	4	8,0%	4	8,7%	0	0,0%	1	6,3%	9
B35	46	23,8%	11	22,0%	10	21,7%	1	25,0%	2	12,5%	23
B37	3	1,6%	2	4,0%	2	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	7
B38	12	6,2%	3	6,0%	3	6,5%	0	0,0%	1	6,3%	5
B39	10	5,2%	4	8,0%	4	8,7%	0	0,0%	1	6,3%	7
B41	3	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4
B44	47	24,4%	15	30,0%	15	32,6%	0	0,0%	1	6,3%	51
B45	5	2,6%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	5
B47	2	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
B49	13	6,7%	5	10,0%	4	8,7%	1	25,0%	1	6,3%	13
B50	12	6,2%	5	10,0%	4	8,7%	1	25,0%	0	0,0%	10
B51	24	12,4%	2	4,0%	2	4,3%	0	0,0%	1	6,3%	25
B52	2	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	6,3%	7
B53	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3
B55	9	4,7%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	3	18,8%	5
B56	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0
B57	17	8,8%	5	10,0%	5	10,9%	0	0,0%	3	18,8%	10
B58	3	1,6%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	1	6,3%	4
B60	12	6,2%	4	8,0%	4	8,7%	0	0,0%	1	6,3%	4
B61	4	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	25,0%	4
B62	16	8,3%	3	6,0%	2	4,3%	1	25,0%	0	0,0%	14
B63	2	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	6,3%	1
B70	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2
B-	11	5,7%	4	8,0%	3	6,5%	1	25,0%	0	0,0%	20
Cw1	11	5,7%	3	6,0%	3	6,5%	0	0,0%	0	0,0%	12
Cw2	9	4,7%	3	6,0%	3	6,5%	0	0,0%	1	6,3%	6
Cw3	27	14,0%	6	12,0%	6	13,0%	0	0,0%	3	18,8%	17
Cw4	51	26,4%	12	24,0%	10	21,7%	2	50,0%	2	12,5%	30
Cw5	40	20,7%	15	30,0%	15	32,6%	0	0,0%	3	18,8%	35
Cw6	31	16,1%	9	18,0%	9	19,6%	0	0,0%	4	25,0%	35
Cw7	30	15,5%	13	26,0%	12	26,1%	1	25,0%	1	6,3%	55
Cw8	3	1,6%	1	2,0%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	11
C-	130	67,4%	32	64,0%	28	60,9%	4	100,0%	11	68,8%	122
Clase II	173	100,0%	43	27,7%	45	26,0%	2	1,2%	16	8,2%	176
DR1	34	19,7%	8	16,7%	8	17,4%	0	0,0%	1	6,3%	36
DR2	36	22,0%	11	22,9%	10	21,7%	1	50,0%	6	37,5%	42
DR3	47	27,2%	18	37,9%	18	39,1%	0	0,0%	5	31,3%	48
DR4	41	23,7%	13	27,1%	12	26,1%	1	50,0%	1	6,3%	40
DR5	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
DR6	17	9,8%	2	4,2%	2	4,3%	0	0,0%	4	25,0%	
DR7	49	28,3%	11	22,9%	10	21,7%	1	50,0%	4	25,0%	67
DR8	12	6,9%	4	8,3%	4	8,7%	0	0,0%	3	18,8%	11
DR9	7	4,0%	3	6,3%	2	4,3%	1	50,0%	0	0,0%	6
DR10	8	4,6%	4	8,3%	4	8,7%	0	0,0%	1	6,3%	12
DR11	43	24,9%	13	27,1%	13	28,3%	0	0,0%	2	12,5%	30
DR13	29	16,8%	5	10,4%	5	10,9%	0	0,0%	2	12,5%	28
DR14	3	1,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	6,3%	8
DR52	118	68,2%	32	68,7%	32	69,6%	0	0,0%	12	75,0%	99
DR53	82	47,4%	24	50,0%	22	47,8%	2	100,0%	5	31,3%	96
DR-	14	8,1%	4	8,3%	4	8,7%	0	0,0%	1	6,3%	25
DQ1	113	65,3%	30	62,5%	29	63,0%	1	50,0%	15	93,8%	124
DQ2	88	50,9%	27	56,8%	26	56,0%	1	50,0%	6	37,5%	96
DQ3	40	23,1%	11	22,9%	10	21,7%	1	50,0%	4	25,0%	
DQ7	54	31,2%	19	39,6%	18	39,1%	1	50,0%	1	6,3%	42
DQ8	4	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	31
DQ9	2	1,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
DQ-	39	22,6%	9	18,8%	9	19,6%	0	0,0%	3	18,8%	70

p-value	Hipertrofas - No Hipertrofas			Hipertrofas - Grises			CCCQ - CCSQ			Hipertrofas - Control			
0,050	Allelo	δ	RR	χ^2	δ	RR	χ^2	δ	RR	χ^2	δ	RR	χ^2
A1	-0.15	0.5	16.72%	-1.29	0.1	6.82%	-0.15	0.8	39.06%	-0.07	0.7	31.43%	
A2	0.01	1.0	91.04%	0.39	6.1	2.83%	0.13	1.3	87.84%	0.03	1.1	87.77%	
A3	0.00	1.0	84.57%	0.11	2.0	57.57%	0.07	1.4	71.24%	0.09	1.7	10.53%	
A11	0.01	1.0	88.95%	-0.21	0.4	27.39%	-0.03	0.8	95.95%	0.14	6.8	0.01%	
A23	0.03	2.4	68.26%	0.05	#(DNVO!	82.07%	0.03	2.4	90.19%	-0.11	0.3	1.28%	
A24	0.09	1.8	32.15%	-0.07	0.7	86.63%	0.02	1.2	95.95%	0.16	5.1	0.01%	
A25	0.02	#(DNVO!	65.31%	0.02	#(DNVO!	76.10%	0.08	#(DNVO!	19.31%	-0.11	0.2	0.47%	
A26	0.01	1.1	87.49%	0.03	1.4	88.03%	0.01	1.2	80.51%	-0.09	0.5	9.20%	
A28	0.01	1.2	84.70%	0.05	#(DNVO!	82.07%	0.03	1.8	87.20%	-0.02	0.7	60.69%	
A29	-0.02	0.9	94.16%	0.14	#(DNVO!	22.60%	-0.06	0.7	74.15%	-0.04	0.8	51.93%	
A30	0.02	1.3	86.40%	-0.05	0.8	87.73%	0.01	1.2	86.94%	-0.02	0.8	78.18%	
A31	-0.02	0.6	84.70%	0.04	#(DNVO!	93.16%	-0.04	0.4	71.13%	0.01	1.2	94.51%	
A32	-0.07	0.4	22.58%	-0.02	0.8	82.07%	-0.07	0.3	44.56%	-0.05	0.4	17.64%	
A33	0.02	1.4	97.43%	0.06	#(DNVO!	72.77%	0.03	1.8	87.20%	-0.01	0.9	98.25%	
A34	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.02	0.0	37.31%	
A-	0.01	1.1	93.92%	0.00	1.0	74.54%	-0.06	0.6	68.99%	0.07	1.6	17.10%	
Bw4	-0.05	0.9	96.03%	-0.01	1.0	80.21%	0.23	1.5	59.13%				
Bw6	0.18	1.3	70.43%	0.03	1.0	77.84%	0.08	1.1	91.94%				
B7	-0.00	1.0	87.11%	0.20	#(DNVO!	10.86%	0.04	1.2	94.58%	0.06	1.5	26.65%	
B8	0.00	1.0	81.88%	0.10	#(DNVO!	37.84%	-0.07	0.4	55.01%	0.00	1.0	84.97%	
B13	0.03	2.4	68.26%	-0.02	0.7	72.77%	0.03	2.4	90.19%	-0.02	0.7	60.69%	
B14	0.09	3.5	15.34%	0.13	#(DNVO!	27.76%	0.18	11.3	1.33%	-0.08	0.6	16.21%	
B16	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.07	0.0	21.66%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!				
B17	0.02	#(DNVO!	65.31%	0.02	#(DNVO!	76.10%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!				
B18	-0.15	0.4	6.96%	-0.60	0.1	0.11%	-0.15	0.5	28.07%	-0.07	0.6	16.67%	
B22	-0.01	0.4	91.83%	0.01	#(DNVO!	21.66%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!				
B27	-0.03	0.7	78.60%	-0.01	0.9	64.83%	-0.01	0.9	84.69%	0.00	1.1	91.45%	
B36	0.05	1.2	71.98%	0.15	2.5	38.23%	-0.12	0.5	40.02%	0.16	2.3	0.88%	
B37	-0.03	0.2	39.87%	0.01	#(DNVO!	21.66%	-0.05	0.0	53.71%	-0.03	0.2	17.84%	
B38	0.00	1.1	78.60%	0.00	1.0	59.02%	-0.02	0.8	87.20%	0.04	2.3	23.86%	
B39	-0.04	0.5	46.68%	-0.02	0.8	82.07%	-0.10	0.0	16.25%	-0.00	1.0	77.89%	
B41	0.02	#(DNVO!	65.31%	0.02	#(DNVO!	76.10%	0.05	#(DNVO!	41.38%	0.00	1.0	73.66%	
B44	-0.08	0.8	56.65%	0.19	4.8	18.54%	-0.11	0.7	59.13%	-0.08	0.8	45.20%	
B46	0.01	1.6	92.97%	0.03	#(DNVO!	93.28%	0.00	1.2	53.71%	0.00	1.1	85.19%	
B47	0.02	#(DNVO!	91.83%	0.02	#(DNVO!	53.26%	0.05	#(DNVO!	41.38%	0.01	2.8	77.55%	
B49	-0.05	0.5	46.10%	-0.01	0.9	64.83%	-0.01	0.9	84.69%	-0.02	0.7	67.89%	
B60	-0.05	0.5	46.10%	0.06	#(DNVO!	72.77%	-0.07	0.3	44.56%	-0.00	1.0	84.97%	
B61	0.13	4.8	4.72%	0.11	3.0	47.96%	0.19	6.4	2.85%	0.03	1.2	69.23%	
B62	0.01	#(DNVO!	62.80%	-0.06	0.1	53.26%	0.03	#(DNVO!	94.39%	-0.03	0.2	17.84%	
B63	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.02	0.0	37.31%	
B65	0.02	2.0	85.73%	-0.18	0.2	6.39%	0.05	3.6	51.15%	0.01	1.4	84.06%	
B66	0.01	#(DNVO!	62.80%	0.01	#(DNVO!	21.66%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.01	#(DNVO!	86.96%	
B67	-0.03	0.7	73.59%	-0.14	0.3	26.82%	0.05	1.4	80.38%	0.01	1.3	79.67%	
B68	-0.01	0.4	91.83%	-0.08	0.1	53.26%	-0.02	0.0	94.39%	-0.02	0.3	58.61%	
B69	-0.03	0.7	78.60%	-0.01	0.9	64.83%	-0.07	0.3	44.56%	0.03	2.5	23.95%	
B61	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.33	0.0	0.00%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.02	0.0	23.01%	
B62	0.05	1.6	55.27%	0.10	#(DNVO!	37.84%	0.06	2.4	54.72%	0.02	1.3	62.87%	
B63	0.01	#(DNVO!	62.80%	-0.06	0.1	53.26%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	0.00	1.4	62.67%	
B70	0.01	#(DNVO!	62.80%	0.01	#(DNVO!	21.66%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.00	0.7	77.55%	
B-	-0.03	0.7	78.60%	0.06	#(DNVO!	72.77%	-0.04	0.4	71.13%	-0.07	0.5	11.89%	
Cw1	0.00	1.1	78.60%	0.08	#(DNVO!	64.83%	0.01	1.2	80.51%	-0.01	0.9	96.62%	
Cw2	-0.02	0.6	84.70%	-0.02	0.6	82.07%	-0.02	0.8	87.20%	0.01	1.2	94.51%	
Cw3	0.02	1.2	89.15%	-0.06	0.7	91.03%	0.02	1.2	96.95%	0.05	1.5	30.29%	
Cw4	0.07	1.3	61.66%	0.19	2.9	26.70%	-0.09	0.6	60.08%	0.15	2.0	1.82%	
Cw6	-0.16	0.5	9.65%	-0.02	0.9	83.56%	-0.19	0.5	28.31%	-0.03	0.8	67.89%	
Cw6	-0.05	0.8	68.52%	-0.14	0.5	44.51%	0.01	1.0	82.51%	-0.07	0.7	25.49%	
Cw7	-0.16	0.4	5.20%	0.07	2.2	74.17%	-0.22	0.3	10.22%	-0.27	0.3	0.03%	
Cw8	-0.00	0.8	65.31%	0.02	#(DNVO!	53.26%	0.00	1.2	53.71%	-0.05	0.2	9.02%	
C-	0.13	1.2	69.14%	-0.01	1.0	79.05%	0.30	1.7	36.32%	-0.03	1.0	97.98%	
DR1	0.06	1.5	72.45%	0.18	4.5	33.25%	0.22	2.7	10.54%	0.03	1.2	98.43%	
DR2	-0.05	0.8	52.64%	-0.29	0.4	9.29%	-0.08	0.7	60.08%	-0.08	0.8	15.93%	
DR3	-0.26	0.6	2.70%	-0.13	0.6	40.76%	-0.31	0.4	9.06%	-0.07	0.8	12.04%	
DR4	-0.03	0.9	63.18%	0.20	4.9	27.50%	-0.08	0.7	68.14%	0.03	1.1	87.02%	
DR6	0.02	#(DNVO!	91.83%	0.02	#(DNVO!	53.26%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!				
DR6	0.06	2.6	45.31%	-0.20	0.3	11.48%	0.06	2.5	54.72%				
DR7	0.11	1.5	64.22%	0.08	1.4	88.15%	0.38	3.8	1.19%	-0.11	0.7	5.30%	
DR8	-0.04	0.5	46.68%	-0.17	0.2	6.39%	-0.10	0.0	16.25%	-0.02	0.7	53.00%	
DR9	-0.03	0.6	65.44%	0.04	#(DNVO!	93.28%	-0.02	0.6	90.19%	0.00	1.1	84.06%	
DR10	-0.06	0.3	19.21%	-0.04	0.4	93.28%	-0.07	0.3	44.56%	-0.04	0.4	13.47%	
DR11	-0.02	0.9	71.64%	0.15	2.4	57.67%	-0.14	0.6	35.64%	0.10	1.7	34.52%	
DR13	0.11	2.2	32.33%	0.09	1.8	89.53%	0.05	1.5	90.38%	0.05	1.3	86.48%	
DR14	0.02	#(DNVO!	91.83%	-0.05	0.3	76.10%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!	-0.03	0.4	27.03%	
DR62	0.04	1.1	59.60%	-0.38	0.7	30.90%	-0.60	0.5	10.31%	0.27	1.6	81.61%	
DR63	-0.03	0.9	55.60%	0.25	2.1	59.29%	0.21	1.6	49.68%	-0.13	0.8	3.71%	
DR-	-0.00	1.0	91.22%	0.02	1.4	69.18%	-0.01	0.9	84.69%	-0.07	0.5	7.97%	
DQ1	-0.00	1.0	54.18%	-0.82	0.1	6.51%	0.10	1.2	97.08%	0.08	1.1	72.61%	
DQ2	-0.13	0.8	26.40%	0.21	1.7	86.15%	0.23	1.5	96.12%	-0.09	0.8	6.97%	
DQ3	0.00	1.0	89.10%	-0.03	0.9	86.63%	-0.05	0.8	82.51%				
DQ7	-0.14	0.7	19.84%	0.27	8.8	13.60%	-0.31	0.4	9.08%	0.10	1.4	65.86%	
DQ8	0.04	#(DNVO!	47.92%	0.04	#(DNVO!	93.28%	0.03	#(DNVO!	94.39%	-0.17	0.2	0.02%	
DQ9	0.02	#(DNVO!	91.83%	0.02	#(DNVO!	53.26%	0.00	#(DNVO!	#(DNVO!				
DQ-	0.07	1.4	78.13%	0.07	1.4	92.59%	0.08	1.4	72.96%	-0.36	0.4	0.05%	

p-valor	No Hipertrofias - Control			Óxidos - Control			Acné - Control			Acné - No Hipertrofias		
0,050	Δ	RR	χ²	Δ	RR	χ²	Δ	RR	χ²	Δ	RR	χ²
A1	0,07	1,3	55,95%	0,81	6,7	0,16%	-0,12	0,5	35,79%	-0,20	0,4	21,34%
A2	0,02	1,0	98,29%	-0,89	0,2	2,46%	0,03	1,1	98,62%	0,01	1,0	86,21%
A3	0,09	1,7	26,69%	-0,02	0,9	85,10%	0,15	2,2	14,88%	0,06	1,3	83,87%
A11	0,14	6,5	0,16%	0,29	15,5	0,00%	0,18	8,6	0,06%	0,05	1,3	87,92%
A23	-0,14	0,1	3,27%	-0,17	0,0	21,93%	-0,13	0,2	17,39%	0,01	1,7	71,15%
A24	0,08	2,9	11,02%	0,21	7,9	0,70%	0,13	4,2	3,42%	0,05	1,5	80,14%
A26	-0,14	0,0	2,21%	-0,14	0,0	29,57%	-0,14	0,0	9,49%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
A28	-0,09	0,5	23,57%	-0,11	0,4	50,39%	-0,11	0,4	29,53%	-0,01	0,8	82,65%
A28	-0,03	0,6	69,13%	-0,07	0,0	58,96%	-0,07	0,0	29,28%	-0,04	0,0	71,15%
A29	-0,02	0,9	95,66%	-0,21	0,0	13,93%	0,03	1,2	95,42%	0,05	1,3	87,92%
A30	-0,04	0,6	59,84%	0,01	1,1	73,76%	-0,10	0,3	27,58%	-0,05	0,4	72,05%
A31	0,03	1,8	67,67%	-0,04	0,0	100,00%	0,07	3,1	25,04%	-0,04	1,7	82,65%
A32	0,02	1,2	96,61%	-0,02	0,7	87,49%	-0,02	0,8	98,61%	-0,04	0,6	91,86%
A33	-0,02	0,6	79,57%	-0,07	0,0	63,97%	0,04	1,7	71,74%	0,06	2,7	55,10%
A34	-0,02	0,0	81,87%	-0,02	0,0	59,86%	-0,02	0,0	91,71%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
A-	0,06	1,5	44,45%	0,07	1,6	74,65%	0,05	1,4	73,96%	-0,02	0,9	87,92%
Bw4										0,07	1,1	100,00%
Bw6										0,09	1,1	94,37%
B7	0,07	1,5	43,65%	-0,17	0,0	21,93%	0,03	1,2	94,15%	-0,04	0,8	94,10%
B8	-0,00	1,0	82,73%	-0,11	0,0	37,03%	0,03	1,4	84,98%	0,04	1,4	92,72%
B13	-0,05	0,3	34,36%	-0,01	0,9	66,50%	-0,00	1,0	71,74%	0,05	3,5	64,85%
B14	-0,19	0,2	1,67%	-0,24	0,0	11,05%	-0,07	0,6	59,85%	0,10	3,7	27,31%
B16										0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B17										0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B18	0,07	1,4	48,83%	0,33	3,9	1,92%	-0,16	0,2	10,82%	-0,24	0,1	5,23%
B22										-0,02	0,0	79,50%
B27	0,03	1,6	66,76%	0,01	1,2	69,53%	-0,02	0,6	96,80%	-0,05	0,4	72,05%
B26	0,10	1,9	18,19%	-0,01	1,0	74,65%	0,16	2,4	9,91%	0,06	1,3	83,87%
B37	0,00	1,0	68,73%	-0,04	0,0	90,76%	-0,04	0,0	57,12%	-0,04	0,0	71,15%
B38	0,03	2,2	52,66%	0,04	2,3	100,00%	0,07	3,8	17,23%	0,04	1,7	82,65%
B39	0,04	2,1	42,71%	0,02	1,6	82,76%	0,06	2,7	33,74%	0,02	1,3	91,86%
B41	-0,02	0,0	63,99%	-0,02	0,0	76,06%	0,01	1,5	76,96%	0,03	#DIV/0!	79,50%
B44	0,01	1,1	97,14%	-0,32	0,2	9,59%	-0,03	0,9	95,79%	-0,05	0,8	94,91%
B46	-0,01	0,7	86,34%	-0,03	0,0	89,13%	0,01	1,2	66,06%	0,01	1,7	71,15%
B47	-0,01	0,0	50,09%	-0,01	0,0	13,07%	-0,01	0,0	31,39%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B49	0,03	1,4	75,93%	-0,01	0,8	73,76%	-0,01	0,9	81,04%	-0,04	0,6	91,86%
B50	0,05	1,8	44,69%	-0,06	0,0	69,53%	-0,02	0,6	92,86%	-0,07	0,3	51,08%
B61	-0,12	0,3	8,61%	-0,09	0,4	61,09%	0,03	1,2	94,15%	0,13	4,8	12,54%
B62	-0,04	0,0	33,20%	0,02	1,6	82,76%	-0,04	0,0	57,12%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B63	-0,02	0,0	81,87%	-0,02	0,0	59,86%	-0,02	0,0	91,71%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B66	-0,01	0,7	86,34%	0,16	7,9	1,66%	-0,03	0,0	76,96%	-0,02	0,0	79,50%
B66	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B67	0,05	1,8	44,69%	0,14	3,8	14,09%	0,01	1,2	83,46%	-0,04	0,6	91,86%
B68	-0,00	0,9	66,75%	0,04	2,9	89,13%	0,01	1,5	76,96%	0,01	1,7	71,15%
B60	0,06	3,7	13,35%	0,04	2,9	89,13%	0,01	1,5	76,96%	-0,05	0,4	72,05%
B61	-0,02	0,0	63,99%	0,23	14,3	0,02%	-0,02	0,0	90,60%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
B62	-0,02	0,7	87,40%	-0,09	0,0	50,32%	0,02	1,3	96,61%	0,04	1,7	82,65%
B63	-0,01	0,0	50,09%	0,06	11,7	39,13%	0,03	6,0	67,41%	0,03	#DIV/0!	79,50%
B70	-0,01	0,0	92,16%	-0,01	0,0	39,13%	0,02	3,0	91,71%	0,03	#DIV/0!	79,50%
B-	-0,04	0,7	67,36%	-0,13	0,0	31,86%	-0,05	0,6	65,26%	-0,01	0,8	82,65%
Cw1	-0,01	0,9	90,70%	-0,07	0,0	58,96%	-0,00	1,0	71,74%	0,01	1,1	72,05%
Cw2	0,03	1,8	67,67%	0,03	1,9	90,76%	-0,00	1,0	60,03%	-0,03	0,5	100,00%
Cw3	0,03	1,3	82,73%	0,10	2,2	47,63%	-0,03	0,7	85,54%	-0,06	0,5	70,03%
Cw4	0,06	1,5	36,30%	-0,05	0,7	90,70%	0,20	2,4	6,85%	0,12	1,6	51,80%
Cw5	0,13	1,7	18,44%	-0,01	0,9	82,71%	-0,12	0,4	30,03%	-0,29	0,3	7,23%
Cw6	-0,02	0,9	92,44%	0,06	1,3	87,11%	-0,12	0,4	30,03%	-0,10	0,5	51,78%
Cw7	-0,06	0,8	58,96%	-0,36	0,1	6,89%	-0,31	0,2	2,90%	-0,22	0,3	14,89%
Cw8	-0,05	0,3	40,92%	-0,07	0,0	63,97%	-0,03	0,5	83,49%	0,01	1,7	71,15%
C-	-0,17	0,8	58,90%	-0,02	1,0	81,39%	0,24	1,5	54,95%	0,35	1,8	35,02%
DR1	-0,05	0,8	61,73%	-0,18	0,3	29,46%	-0,01	1,0	81,58%	0,04	1,3	81,44%
DR2	-0,01	0,9	93,20%	0,18	1,9	36,57%	-0,05	0,8	52,68%	-0,04	0,8	77,28%
DR3	0,14	1,6	30,70%	0,05	1,2	96,12%	-0,10	0,7	31,61%	-0,28	0,4	11,06%
DR4	0,06	1,3	76,96%	-0,21	0,2	22,20%	-0,04	0,9	61,46%	-0,10	0,7	48,94%
DR6										0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
DR7	-0,24	0,5	5,23%	-0,21	0,5	44,35%	-0,16	0,6	17,73%	-0,04	0,0	71,15%
DR8	0,02	1,4	90,70%	0,13	3,5	18,06%	0,10	2,9	31,73%	0,06	2,1	70,03%
DR9	0,03	1,9	67,67%	-0,04	0,0	100,00%	-0,04	0,0	66,06%	-0,07	0,0	44,74%
DR10	0,02	1,2	98,01%	-0,01	0,9	66,50%	-0,07	0,0	29,28%	-0,09	0,0	28,90%
DR11	0,12	1,8	22,27%	-0,05	0,7	90,70%	0,23	2,7	15,50%	0,12	1,5	89,71%
DR12	-0,07	0,6	41,38%	-0,04	0,8	100,00%	0,24	3,0	10,93%	0,29	4,8	4,82%
DR14	-0,05	0,0	27,07%	0,02	1,4	75,74%	-0,05	0,0	49,66%	0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
DR62	0,24	1,6	41,37%	0,43	2,3	23,42%	0,54	3,1	38,55%	0,40	2,0	100,00%
DR63	-0,10	0,8	51,06%	-0,51	0,4	12,72%	-0,32	0,6	5,10%	-0,20	0,7	29,32%
DR-	-0,07	0,5	35,86%	-0,09	0,4	61,09%	-0,12	0,3	17,39%	-0,05	0,5	72,05%
DQ1	0,08	1,2	75,59%	0,86	10,4	0,79%	0,12	1,2	69,59%	0,04	1,1	72,61%
DQ2	0,04	1,1	92,63%	-0,38	0,5	29,53%	-0,23	0,7	10,65%	-0,28	0,6	20,35%
DQ3										-0,09	0,6	50,56%
DQ7	0,21	2,1	7,08%	-0,23	0,2	19,19%	0,26	2,5	20,88%	0,07	1,2	90,51%
DQ8	-0,21	0,0	0,31%	-0,21	0,0	13,93%	-0,12	0,4	21,43%	0,06	#DIV/0!	26,73%
DQ9										0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
DQ-	-0,47	0,3	0,11%	-0,47	0,3	7,85%	-0,38	0,4	1,83%	0,06	1,4	94,10%

Haciendo un análisis de las tablas de HLA anteriores, y sintetizando los valores que resultan estadísticamente interesantes, hemos realizado este cuadro para mayor facilidad de exposición:

ALELO	HIPERT	CCCQ	NO HIP	CCSQ	ACNÉ	GITANO	Observaciones
A1					↓	↑ **	
A2						↓	
A11	↑ ****	↑ **	↑ **	↑ **	↑ **	↑ ****	suben todos los grupos
A23	↓	↓	↓	↓	↓	↓	bajan todos los grupos
A24	↑ ****	↑	↑	↑	↑	↑ **	suben todos los grupos
A25	↓ **	↓	↓	↓	↓	↓	bajan todos los grupos
A30					↓ °		
B14			↓ *	↓ *		↓	baja en buena cicatriz
B18	↓		↑		↓↓	↑ **	
B35	↑ *				↑		
B51	↑	↑ *	↓	↓ *		↓	
B55					↓	↑ *	
B61						↑ **	
CW3						↑	
CW4	↑ *				↑	↓	
CW7	↓ ****	↓ **			↓	↓	afecta a hipertrofias
DR1		↑↑				↓	
DR2						↑	
DR3	↓ *		↑		↓		
DR6			↓		↓ °	↑ °	
DR7	↓	↑ *			↓		
DR8		↓			↑ °	↑ *	
DR11					↑		
DR13					↑ *	↓↓ °	
DR53					↓		
DQ1						↑↑↑ *	muy presente en gitanos
DQ7						↓	
DQ8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	baja en todos los grupos
DQ-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	baja en todos los grupos

*** Estadísticamente significativo con p-valor < 0'05

** Estadísticamente significativo con p-valor < 0'5

* Estadísticamente significativo con p-valor < 4

° No significativo estadísticamente; solo por porcentajes

↑ = aumento de frecuencia.

↓ = disminución de frecuencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Al analizar todas las tablas de estadística que presentábamos anteriormente, hemos sacado por una parte aquellos valores que resultan estadísticamente significativos y los hemos clasificado en tres grupos según su importancia.

Aquellos cuya valoración es máxima, por tener un p-valor < 0.05 , los hemos marcado en el cuadro anterior con ***.

Aquellos cuya valoración estadística posee un p-valor entre 0.05 y 0.5 , los hemos marcado con **.

Los que tienen un p-valor entre 0.5 y 4 , los hemos marcado con *.

Cuando pierde significatividad mediante la valoración del χ^2 , pero nos llama la atención en las tablas de porcentajes, lo marcamos con °. Los que solo son variaciones porcentuales simples los hemos referido con las flechas de aumento ó disminución, sin más. No consideramos los alelos A11, A23, A24, A25, DQ8 y DQ-, ya que varían en todos nuestros grupos con relación al control, por lo cuál pierden significación para nuestro estudio.

Según este análisis, podemos sacar ciertas conclusiones :

- -Las personas de raza gitana, tienen diferencias estadísticamente significativas, con el resto de la población habitual española, en los alelos:

-A1, B18, B55, B61, CW3, DR2, DR6, DR8, y DQ1 que *aumentan su frecuencia*, especialmente el **B61** y el DQ1. Y con los alelos:

- A2, B14, B51, CW4, CW7, DR1, y DQ7, que *descienden su frecuencia*, aunque no en cifras estadísticamente significativas.

- - En el conjunto de cicatrices hipertróficas (de todos los grupos), hay un *descenso muy significativo* del alelo **CW7**, frente a los grupos de cicatrices no hipertróficas, así como en relación al grupo control. También descenden los alelos B18, DR7 y DR3, éste de forma estadísticamente significativa. Tal vez estos alelos están relacionados con el sistema de freno en la producción del colágeno, por lo que su déficit conlleva una síntesis ininterrumpida del mismo.

- - En los pacientes de CCCQ (=cirugía cardíaca con queloide), hay un *aumento estadísticamente significativo* de los alelos:

- B51, y DR7. Un aumento simple del alelo DR1. Y una disminución de los alelos:

- **CW7** y DR8, el primero estadísticamente significativo.

- - En pacientes de CCSQ (=cirugía cardíaca sin queloide), llama la atención , el *descenso* de los alelos:

- **B14** (estadísticamente significativo) y **B51**. El **B14** desciende en todos los casos de no hipertrofias así como en personas de raza gitana, que no presentan cicatrices hipertróficas. El alelo B51, nos llama la atención porque desciende significativamente en CCSQ, y no significativamente en los casos de no hipertrofias. Por otro lado, aumenta de forma significativa en CCCQ, y no significativamente en los casos de hipertrofias. Parece evidente por tanto, que los alelos **B14** y **B51**, *disminuyen en los casos de buena cicatrización*, lo que podría hacer pensar, que su presencia se relaciona

con el aumento en la producción del colágeno, ésto es, tendrían un papel opuesto a los alelos **CW7** y **DR3**.

- - En los casos de cicatrices no hipertróficas ("buenas cicatrices"), hay un *aumento* de los alelos:

- **B18** y **DR3**, no con valoración estadísticamente significativa, pero encontramos que el alelo **B18**, también aumenta (significativamente) en la raza gitana, lo cuál podría ser un punto en común, en su característica de buena cicatrización, aunque estos alelos no los encontramos aumentados en los casos de **CCSQ**, como sería de esperar, por tanto de entrada no podemos considerarlos representativos.

- - El grupo de pacientes con acné y queloides, es realmente interesante. Presentan un *aumento importante* de los alelos :

- **DR8** y **DR13**, éste último de forma significativa, además desciende notablemente en la raza gitana; pero es más interesante, comprobar la disminución que presentan en nueve alelos :

A1, **A30**, **B18**, **B55**, **CW7**, **DR3**, **DR6**, y **DR7** y **DR53**

El **A1** que *aumentaba* en la raza gitana, *desciende* en este grupo. La *disminución* de los alelos **A30**, **B18**, **CW7** y **DR6**, podrían relacionarse con la aparición del acné y la consecuente reacción inmune contra el sebo.

Parece más representativo en este estudio el hecho de que son las **disminuciones de presencia** de algunos alelos, las causantes de la aparición de hipertrofias, lo que puede interpretarse como que estos alelos regulan el sistema de freno en la hiperproducción de colágeno, ó intervienen en el mecanismo de regulación de la respuesta autoinmune, de modo que el déficit de estos alelos, provoca un aumento descontrolado de tal respuesta.

En sentido contrario, vemos que el alelo **B14**, *desciende* su frecuencia en todos los grupos de buena cicatrización, incluyendo a la raza gitana, en cuyo grupo no tenemos ningún individuo con este alelo. Sin embargo, *no aumenta* en los casos de hipertrofias en relación con el grupo control. Dado que en la población española en general, es más frecuente la presencia de cicatrización hipertrófica, que la no hipertrófica, podría pensarse que la presencia de este alelo, en los grupos de hipertrofia, (similares al grupo control?), y su descenso en los grupos de buena cicatrización, *significa una relación entre este alelo y la síntesis del colágeno*.

Debido a las dificultades que entraña, así como a la falta de tiempo, no hemos podido realizar estudio de polimorfismos, con desequilibrio de ligamiento, lo cuál podría demostrar algunos hechos que desconocemos.

Si para finalizar, hacemos un extracto de los más valorable estadísticamente, nos quedamos con que :

- Donde hay HIPERTROFIAS, AUMENTAN los alelos **CW4**, **B35** y **B51**.
- Donde hay HIPERTROFIAS, DISMINUYEN LOS ALELOS **CW7**, **DR3** y **DR7**.
- Donde hay ACNÉ+QUELOIDES, AUMENTA el alelo **DR13**.
- Donde hay ACNÉ+QUELOIDES, DISMINUYE el alelo **A1**, que AUMENTA en gitanos.
- Donde hay BUENA CICATRIZACIÓN, DISMINUYEN los alelos **B14** y **B51**, que también DISMINUYEN en gitanos.

8c. LA RAZA GITANA

Los gitanos se llaman entre ellos “rom”, que significa *hombre pequeño* y en varias partes de Europa se denominan a sí mismos con el nombre de “rumma-xal”, que en lengua máhrata ó marathí (una de las lenguas oficiales de la India), significa *hombre errante por las llanuras*. Por otro lado su lengua habitual, el gitano ó *romaní*, parece provenir, según las investigaciones filológicas, del prácrito (lengua *aria* primitiva indostánica) con muchos elementos del sánscrito.

Se sabe que los pueblos gitanos entraron en Europa como peregrinos, entre los siglos XIV y XV y en su recorrido formaron dos corrientes de itinerario : una atravesaba la zona de Armenia después de sobrepasar el mar Caspio por el sur, y llegaría hasta Rumanía por el sur del mar Negro, llegando a la parte media y norte de Europa; otra, después de dejar la orilla sur del mar Caspio, continuaría más hacia el sur, a través de Siria y Egipto, alcanzando el norte de Africa y el sur de Europa, por lo cuál a estas tribus se les atribuyó su origen erroneamente en Egipto.

Cuando hemos tenido en la mesa de un quirófano a una persona de raza gitana, desprovista de toda ropa que pueda identificarla socialmente, de forma que tan solo sus rasgos físicos nos hagan pensar en cuál es su procedencia, hemos comprobado el enorme parecido físico con una persona de la India.^{21,22}

Lo que no sabíamos, es de cuál de las diversas razas de la India provienen los gitanos, ya que en la India existen diversos grupos raciales. El más antiguo, los **veddas**, que son los menos mezclados, son los más primitivos y en sus rasgos físicos se parecen a los primitivos australianos. La lengua hablada por los antiguos habitantes de la India era el sánscrito y es en la que está escrita toda la literatura de este pueblo y que siguen utilizando los brahmanes ó sacerdotes, con carácter ritual, por lo que se considera lengua sagrada. Pertenece a la familia indoeuropea y su forma más antigua se halla expresada en los **libros de los Vedas**, algunas de cuyas partes se remontan a unos dos mil años antes de Cristo.

Un segundo grupo los componen los **drávidas** ó **indomelánidos**, son morenos muy oscuros, pardo-negrusco, pero de rasgos muy finos, como los europeos. Habitan basicamente la meseta de Decán, la parte meridional de la India y presentan dos tribus principales, la “**munda**” y la “**tamil**”, que ocupa la costa Coromandel. Las diversas lenguas **dravídicas**, son habladas por unos 95 millones de habitantes

Los **munda**, son los supervivientes de la más antigua capa de población indostánica. Habitan zonas montañosas y selváticas, en la zona de Bengala y por Madhya Pradesh, en el centro de la India. Son unos tres millones de habitantes. Su cultura es muy primitiva, viviendo de la caza y la recolección.

Los **tamiles** se definen como un pueblo de lengua dravídica y raza melano-hindú, que ocupan la parte oriental del sur de la India y parte de la isla de Ceylan. Su lengua es la más conocida de las lenguas dravídicas ya que la hablan unos 25 millones de individuos y su literatura es la más antigua y rica de las literaturas dravídicas, a excepción del sánscrito.

En las regiones del NE de la India, limítrofes con China y Nepal, zona de asiento del Himalaya, se encuentran razas con influencias amarillas por la mezcla con estos pueblos.

En la India hay tres razas blancas, la **indoafgana**, la **anatolia** y la **armenoide**, consecuencia de las invasiones de estos pueblos.

En la llanura indogangética, parte noroccidental del país, se encuentra la **indoafgana**, que se extiende por la cuenca del río Indo, la llanura del Ganges y el Punjab; es la más numerosa. La **armenoide** (que son los **hindúes musulmanes o muslims**) se encuentra en la parte sudoriental. En la zona norte del Punjab, hay **arios** puros, de origen caucásico.

La **mezcla de drávidas con los mogoles**, dió lugar a los **bengalíes**. Estos habitan la zona de Bengala, que es la parte más oriental de la India, la que forma el golfo del mismo nombre. El idioma **bengalí**, es hablado por más de 53 millones de personas, siendo solo superado en número de población que lo habla, por el **indostaní**. El **bengalí** deriva del **sánscrito**.

Los estudios del HLA realizados en la India, en sus diferentes grupos raciales, nos muestran interesantes similitudes con los gitanos. No obstante en la India, el problema de los queloides es mucho mayor que en España, según muestran los trabajos publicados al respecto y que mencionamos en la Bibliografía.

En un trabajo de Papiha S.S. y Wentzel J.²³, se relacionan 38 antígenos de HLA, entre tres poblaciones de la India: un grupo del norte, Uttar Pradesh, (que aunque no lo especifica, creemos puede corresponder a las poblaciones de origen ario o indoafgano, descritas anteriormente), y dos grupos muslims, uno del sur de la India, Andhra Pradesh los muslims Surat, y otro de Gujurat (India occidental), los muslims Hyderabad. En el primer grupo no aparecen los alelos:

A23, A25, A29, A32, B45, B21, B22 y B53.

En los muslims occidentales no aparecen los alelos: **A29, B52, B14 y B42.**

En los muslims del Sur, no aparecen el **A31** ni el **B45**.

En otro trabajo sobre antígenos de HLA en 240 hindúes tamiles del sur de la India, por Selvakumar A. y cols.²⁴, se comprueba una **ausencia** de los alelos:

A31, A32, A33, B16, B21 y B41. Se comprueba que existe bastante similitud con otros grupos de población del norte de la India y de otros grupos de hindúes. Confirman una vez más que el **haplotipo A1-B17** es **característico de los indios**.

Otro trabajo de Mehra N.K.²⁵ y colaboradores sobre 400 nativos del norte de la India, de origen ario, en los que existen características caucásicas, encuentran una **ausencia total del antígeno B14**, y una mínima presencia de los antígenos B16 y B41. El **haplotipo A10, B8** se presenta con un importante **desequilibrio de ligamiento**, resultando representativo de los indios del norte.

Un trabajo realizado sobre individuos indios, residentes en Johannesburgo, por Wadee A.A. y Du Toit E.D.²⁶, en el que se investiga el HLA de 460 personas sanas, de tres grupos: hindúes, tamiles y muslims (lo que no sabemos es a qué grupo racial se refiere el autor cuando dice "hindúes" ya que esta definición se aplica a los adeptos a la religión hinduista, pero no los relaciona con una raza determinada), encuentra sorprendentes diferencias entre los tres grupos, por la presentación de determinados haplotipos, sin embargo en los tres grupos encuentra un **desequilibrio de ligamiento** en los haplotipos:

A33, B44, B35, Cw4, y B7, Cw7.

Así pues nos encontramos con algunos datos contradictorios, como que en los grupos de población de origen ario, para un autor, no se presenta el alelo A10, pero para otro autor, el haplotipo A10-B8 está en desequilibrio de ligamiento.

Hemos de tener en cuenta que en estos trabajos solo se han estudiado antígenos del grupo I y menos de los que tenemos nosotros, pero nos atreveríamos a pensar que los gitanos pueden proceder del grupo ario o indoafgano de población india, ya que comparten muchas "ausencias" de alelos. Por otro lado, aún siendo de piel morena, no son en realidad tan oscuros como los dravidianos; No tienen rasgos mogoles como los del noreste de la india ni como los bengalíes. Si fueran del grupo proveniente de los muslims armenios, con toda seguridad habrían mantenido su religión islámica, por otro lado, este grupo de población son políticamente importantes e influyentes lo cual no suele corresponder con pueblos que emigran; y finalmente, si provienen del nortenoeste, su emigración podría estar relacionada con un intento de volver a sus raíces caucásicas, hacia el oeste. Todo ello, teniendo en cuenta que siempre nos encontraríamos con una mezcla de las razas descritas más arriba, como sucede en cualquier grupo de población humana.

Ahora bien si hacemos un estudio comparativo doble, entre los gitanos y los indios por un lado, y entre los gitanos y los españoles por el otro, tal vez encontremos cual es la diferencia que separa a los gitanos de unos y otros y esa podría ser la causa de su particularidad en no presentar queloides, máxime si esta característica la encontraríamos entre nuestros pacientes que no presentan hipertrofias.

En nuestro grupo de gitanos, se presenta en **similitud con los indios** -y en **desigualdad con los españoles**- , ausencia de los alelos :

A23, A25, A29, A31, A33, B14, B22, B41, B45, B53. Teniendo en cuenta que la mayoría de estas ausencias aparecen en el grupo **ario** de población de la India

Las diferencias más significativas entre gitanos y españoles, están en los alelos :
(entre paréntesis las frecuencias halladas en el grupo de gitanos)

A1(62'5%), **A24** (25%), **B14** (0%), **B18** (43'8 %), **B55** (18'8%), **B61**,(25%) y **DQ1**, (93'8%).

Como diferencias entre los gitanos y los indios, encontramos el alelo **B8**, que según Mehra forma haplotipo con A10 y es característico de los indios del norte, pero en nuestros gitanos no aparece, en tanto que en la población española se presenta en un 10'2 %. El alelo A10, no está identificado en nuestros laboratorios. El otro haplotipo característico de los tamiles es el A1-B17. El alelo A1 sí es frecuente en los gitanos, pero el **B17** no aparece, en tanto en nuestra población es de un 1'7%.

Por otro lado tenemos, que en nuestros grupos de pacientes con hipertrofias, hemos encontrado un aumento de los alelos **CW4, B35 y B51**. Ninguno de estos tres viene referido en el grupo de los "ausentes" en los estudios entre indios, luego están presentes y aparecen los dos primeros, entre el grupo de haplotipo con desequilibrio de ligamiento encontrado entre indios de Johannesburgo .

En el grupo ario de población india, no parece el alelo **B14** , como tampoco en gitanos, y vemos que descende en nuestros grupos de buena cicatrización. Y el **B51** descende en nuestro grupo de buena cicatriz y en gitanos, en tanto no se menciona en ninguno de los trabajos sobre población india, en los que solo hablan de "ausencias" o

presencia de haplotipos, luego en ellos está presente este alelo al tiempo que también aparece aumentado en nuestros grupos de hipertrofias.

En definitiva, volvemos a encontrar en personas con tendencias hipertróficas, un aumento de los alelos **CW4**, **B35** y **B51** y en personas con buena cicatrización, una disminución de los alelos **B14** y **B51**.

Aunque nos faltan datos para poder afirmar cuales son las diferencias que caracterizan a los gitanos y los diferencian de las poblaciones que hacen hipertrofias cicatriciales, encontramos diferencias con los alelos **B8** y **B17**, en relación a los indios, y con los alelos **A1**, **A24**, **B14**, **B18**, **B55**, **B61** y **DQ1**, en relación a la población española.

Hemos explorado varias decenas de personas de raza gitana, después de interrogarles por la presencia de cicatrices y afirmarnos que sí tenían: Todas las cicatrices que hemos visto, eran de buena calidad, ninguna era hipertrófica y en muchos casos de mujeres que habían sufrido una cesárea, la cicatriz estaba hundida, a veces incluso adherida a planos profundos, pero el tejido cicatricial era de excelente calidad. Hemos interrogado en múltiples ocasiones a diversas personas de estos grupos, cuando los veíamos como acompañantes de algún paciente en nuestro hospital, para saber si conocían algún miembro de su familia ó amigos, que tuviera cicatrices gruesas ó molestas: ninguno las presentaba, e ignoraban que las cicatrices pudieran hacerse "gordas". Hemos explorado incluso cicatrices de niños gitanos que se habían quemado: cicatrices planas de buena calidad y que no les provocan molestias.

No hemos conseguido averiguar si se aplican algún tipo de remedio casero cuando tienen heridas, que pudiera favorecer la buena cicatriz.

Es posible que exista alguna relación entre su estado inmunitario y estas reacciones, ya que en principio estas personas no suelen vacunarse. Pero tampoco se vacunan las personas de raza negra de países poco desarrollados, y hacen enormes queloides. Por tanto, seguimos creyendo que debe haber un componente genético en la explicación.

8d- CASOS CLÍNICOS. TRATAMIENTOS. ESTADÍSTICAS. OBSERVACIONES.

Casos clínicos : Metodología y realización del protocolo.

Para la parte clínica de este trabajo, hemos ido reuniendo a lo largo de unos diez años, 320 pacientes, procedentes de diversas fuentes.

Una de las procedencias era la consulta de Cirugía Cardíaca, que como ya hemos dicho, nos enviaba a las pocas semanas de la intervención, a todos sus pacientes, tuvieran ó no síntomas de cicatriz hipertrófica. Según su orden de llegada, les aplicábamos uno de los protocolos, que estaban numerados, y según fuera par ó impar, se les trataba -si era necesario-, con triamcinolona infiltrada con una jeringa Dermo-Jet, ó se les colocaba una lámina de silicona, respectivamente. Cuando no presentaban síntomas hipertróficos, se les mantenía en observación sin tratamiento, en el caso de que les correspondiera infiltración corticoide ; en caso de que les correspondiera lámina de silicona, se les colocaba ésta como tratamiento profiláctico, para en posteriores controles, valorar si era necesario mantener ese tratamiento, ó no lo requería en modo alguno, ó necesitaba cambiar al tratamiento con infiltración corticoide por no responder al de silicona.

Los demás pacientes de que consta nuestra serie, procedían de cualesquiera otras consultas del hospital ó enviadas por el médico de cabecera ó eran personas que venían por propia voluntad porque conocían nuestro tratamiento.

A los pacientes procedentes de Cirugía Cardíaca, les reservamos los protocolos numerados del 1 al 100. A los restantes, los numerados con el 101 y siguientes.

Aquellos pacientes a quienes correspondían protocolos terminados en cero, les manteníamos sin ningún tratamiento, durante tres meses, para ver la evolución espontánea, tras lo cuál iniciábamos un tratamiento si era preciso.

La selección de pacientes para realizar una biopsia, la hicimos basándonos por un lado, en que la cicatriz fuera lo suficientemente hipertrófica como para resultarnos científicamente interesante y que el paciente encontrara justificada la exploración cruenta.

Por otro lado, escogíamos aquellos pacientes que dentro de pertenecer al grupo anterior, nos parecieran por su idiosincrasia, más susceptibles de permitir a posteriori, cuando ya estuviera resuelto el caso, otra nueva biopsia. Esto nos hizo limitar al máximo las biopsias posteriores al tratamiento, sobre todo al comprobar, que los hallazgos se repetían en cada caso, y con una pequeña cantidad de biopsias era suficiente para demostrar lo que buscábamos.

En cuanto a la elección de pacientes para realizar el HLA, fuimos enviando pacientes a Inmunología hasta ver que teníamos un número suficiente de cada grupo a estudiar, con las limitaciones numéricas de los propios grupos. Hicimos muchas más solicitudes de los resultados que presentamos, pero muchos de éstos se perdieron por diversas causas y en otros casos, los pacientes no quisieron ir a realizarse la extracción

de sangre. A este último grupo correspondían casi todas las personas de raza gitana que queríamos investigar.

Protocolización de los pacientes

Tomando como base el protocolo que habíamos realizado en la Tesina, aumentamos y perfeccionamos el cuestionario, para que se acoplara a todas las preguntas que queríamos realizar. Lo presentamos a continuación.

El programa informático realizado para poder llevar a cabo posteriormente todas las valoraciones estadísticas, se lo debemos a nuestro hijo Jacobo.

Mediante el programa informático *Microsoft-Excel para Windows 95, versión 7.0*, se introdujeron todos los datos que mostramos en el protocolo, incluyendo los resultados del HLA. Con este programa hemos podido realizar todos los gráficos que mostramos en las páginas siguientes, y que hablan elocuentemente por sí mismos.

El protocolo se rellenaba en la primera visita del paciente a nuestra consulta, dejando vacías las casillas correspondientes a tratamiento, resultados y pruebas de investigación, en tanto no estuvieran hechas. En gran parte de los casos, realizábamos fotos, dependiendo de disponibilidad de cámara, y de lo demostrativo que pudiera resultar el caso para referencia gráfica.

Según la distribución de tratamiento que nos marcaba el protocolo par ó impar, comenzábamos de inmediato ese tratamiento.

Analizando el protocolo, hemos querido diferenciar la fecha de llegada del paciente a nuestra consulta, con la de la lesión causante de la cicatriz, para valorar el tiempo transcurrido entre una y otra, ya que ésto es de gran importancia a la hora de pronosticar tanto el tipo de resultado como el del tiempo en conseguirlo. **Cuánto más tiempo ha pasado entre la lesión y el comienzo del tratamiento, tanto más se tardará en conseguir la remisión de la hipertrofia y por otro lado, el tratamiento con silicona será inútil.**

La pregunta 2A, se refiere solo a aquellos pacientes cuya lesión ha sido originada por cirugía.

En la pregunta 3 : "Tipo de piel", hemos realizado una clasificación del I al VI, según las siguientes características cutáneas en su relación con la exposición al sol y a la pigmentación del individuo :

- Tipo I = siempre quemado, nunca bronceado ; piel muy blanca.
- Tipo II = siempre quemado, leve bronceado ; piel blanca.
- Tipo III = eventualmente quemado, siempre bronceado ; piel clara mediterránea.
- Tipo IV = nunca quemado, siempre bronceado ; piel discretamente morena.
- Tipo V = nunca quemado, siempre bronceado ; piel pigmentada.
- Tipo VI = nunca quemado ; piel negra.

La mayoría de nuestros pacientes, españoles, estaban entre los grupos III y IV.

La pregunta 4, sobre el HLA, no la hemos rellenado en el protocolo, dado que al tardar habitualmente varias semanas en llegar el resultado, los íbamos introduciendo directamente en los grupos de pacientes que habíamos establecido para este estudio :

- CCCQ (cirugía cardíaca con queiloide)
- CCSQ (cirugía cardíaca sin queiloide)
- Acné con queiloide

- Cicatrices por otras diversas causas
- Buena cicatrización
- Raza gitana.

Hemos realizado un gráfico, con las frecuencias totales de alelos del HLA, en todos los pacientes a los que se les ha realizado. Tal como aparece, es representativo como muestra de esos valores entre la población general, pero no es en sí mismo ningún estudio estadístico comparativo, como el que hemos presentado antes en el capítulo correspondiente.

Con la pregunta 6, hemos estudiado la relación entre la constitución física de los pacientes y su tendencia cicatricial.

En la pregunta 9, estudiamos la disposición de la cicatriz con respecto a las líneas de tensión máxima de la piel (L.T.M.P.), así como su ubicación en zonas de flexión, de extensión, en piel tensa ó en piel laxa, ya que estos factores influyen notablemente.

En la pregunta 11, el protocolo se expresa en cm. de longitud y anchura , pero nosotros hemos considerado todas las mediciones en mm. para favorecer el cálculo estadístico.

En la pregunta 12, la *hipertrofia* hace referencia al nivel de elevación de la cicatriz sobre el plano de la piel. Si la cicatriz está a nivel de la piel, pero su consistencia es dura, consideramos que la hipertrofia es 0 pero tendrá un grado de dureza "x", que hemos tenido que calificar subjetivamente como 1 (+), 2 (++) y 3 (+++).

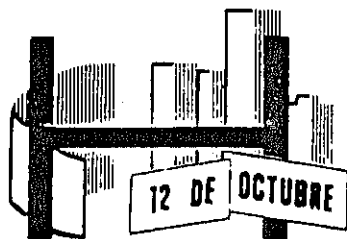
El cambio de coloración lo definimos como eritema, cuando la cicatriz está enrojecida ó sonrosada, (cuando son recientes y están en actividad), e hipercrómicas, cuando están más oscuras que el resto de la piel (cicatrices antiguas y/o que han recibido rayos solares).

La pregunta 13, es el resultado de la 2 menos la 1, periodo entre la lesión y comienzo del tratamiento.

En la pregunta 15, relativa a nuestro tratamiento y que rellenamos al final del mismo, reflejamos las diferentes opciones, aunque la quirúrgica es excepcional, ya que por principio no la aplicamos. En el apartado interrupción del tratamiento, nos referimos al uso de lámina de silicona, dado que en muchos casos no resuelve la situación y hemos de cambiar al tratamiento clásico de infiltrar triamcinolona y mantener compresión.

Las preguntas 16 a 21, relativas a las dimensiones cicatriciales y sintomatología de la cicatriz, estaban planteadas para controles a las seis, doce, y dieciocho semanas, pero ésto ha sido casi imposible de seguir, por la dificultad de citar a los pacientes coincidiendo con esas fechas. Esos controles se han realizado en los días o semanas más aproximados posibles a las seis y doce, en los dos primeros casos, aunque algunos pacientes se resolvieron antes. En cambio en otros cuyo tratamiento se prolongó notablemente más allá de las 18 semanas, hemos contabilizado el tercer control, en el momento de dar el alta, por tanto, en los gráficos correspondientes aparecen curvas con bastante similitud, entre el último control y el tiempo total del tratamiento.

El resultado lo hemos valorado del 1 al 4, siendo el 1 = malo; el 2 = regular; el 3 = bueno y el 4 = muy bueno.



UNIDAD DE CIRUGIA PLASTICA

Nº Historia:.....
 Nombre:.....
 DNI:.....
 Nº S.S.:.....
 Fecha lugar nacim.:.....
 Domicilio:.....
 Teléfono:.....
 Ocupación:.....
 Sexo: Fem: ☐ Masc: ☐

PROTOCOLO DE CICATRICES PATOLOGICAS Y QUELOIDES

1. Fecha de llegada a nuestra consulta: ¹
2. Fecha de intervención quirúrgica o lesión de cicatriz: ²
- 2.A Técnica cierre quirúrgico: grapas: ☐ ³ seda: ☐ ⁴ sutura intradérmica: ☐ ⁵
3. Tipo de piel: I ☐ ⁶ II ☐ ⁷ III ☐ ⁸ IV ☐ ⁹ V ☐ ¹⁰ VI ☐ ¹¹
S.Q. S.Q. E.Q. N.Q. N.Q. N.Q.
N.B. L.B. S.B. S.B. P.P. P.N.
4. HLA-DR..... ¹²
- 5.A Existencia de otras cicatrices: sí: ☐ ¹³ no: ☐ ¹⁴
- 5.B Cicatrices previas: normales ☐ ¹⁵ patológicas ☐ ¹⁶
6. Tipología del paciente: pícnico: ☐ ¹⁷; atlético: ☐ ¹⁸; asténico ☐ ¹⁹
7. Causa de la lesión original: cirugía: ☐ ²⁰; quemadura: ☐ ²¹; vacuna: ☐ ²²; herida incisa: ☐ ²³;
 herida contusa: ☐ ²⁴; acné: ☐ ²⁵; quiste manipulado: ☐ ²⁶; otros: ☐ ²⁷
- 7.A Si la causa fue cirugía: infección herida: sí: ☐ ²⁸; no: ☐ ²⁹
 dehiscencia sutura: sí: ☐ ³⁰ no: ☐ ³¹ Nº de días con material de sutura ³²
8. Zona corporal de la lesión: cara: ☐ ³³; orejas: ☐ ³⁴; cuello: ☐ ³⁵; cuero cabelludo: ☐ ³⁶;
 tórax ant.: ☐ ³⁷; tórax post.: ☐ ³⁸; costados: ☐ ³⁹; abdomen: ☐ ⁴⁰; glúteos: ☐ ⁴¹; genitales: ☐ ⁴²;
 brazos: ☐ ⁴³; antebrazos: ☐ ⁴⁴; manos: ☐ ⁴⁵; muslos: ☐ ⁴⁶; piernas: ☐ ⁴⁷; pies: ☐ ⁴⁸
9. Disposición de la cicatriz: longitudinal a las L.T.M.P.: ☐ ⁴⁹ transversal a las L.T.M.P.: ☐ ⁵⁰
 en pliegue de flexión: ☐ ⁵¹; en pliegue de extensión: ☐ ⁵²; en piel tensa: ☐ ⁵³; en piel laxa: ☐ ⁵⁴
10. Nº de cicatrices: ⁵⁵
11. Dimensión cicatricial: longitud cm.: ⁵⁶ anchura cm.: ⁵⁷ elevación mm.: ⁵⁸
12. Sintomatología: hipertrofia: sí: ☐ ⁵⁹ no: ☐ ⁶⁰ dureza: + ☐ ⁶¹ ++ ☐ ⁶² +++ ☐ ⁶³;
 prurito: sí: ☐ ⁶⁴; no: ☐ ⁶⁵ dolor: sí: ☐ ⁶⁶; no: ☐ ⁶⁷ cambio coloración: eritema: ☐ ⁶⁸
 hiperchromia: ☐ ⁶⁹
13. Periodo entre lesión y comienzo del tratamiento: semanas: ⁷⁰; meses: ⁷¹; años: ⁷²
14. Tratamientos previos: no: ☐ ⁷³ sí: ☐ ⁷⁴
 quirúrgicos: ☐ ⁷⁵ radiaciones: ☐ ⁷⁶ pomadas: ☐ ⁷⁷
 infiltraciones corticoides: con aguja: ☐ ⁷⁸ con dermojet: ☐ ⁷⁹
 compresión: ☐ ⁸⁰

15. Tratamiento: con triamcinolona: con dermojet, veces: ⁸¹ con aguja, veces:
 aposito compresivo, dias: ⁸³
 pomada triamcinolona: dias: ⁸⁴ semanas: ⁸⁵ meses: ⁸⁶
 lamina silastic: profiláctica: ⁸⁷ terapéutica: ⁸⁸ dias: ⁸⁹ semanas: ⁹⁰ meses:
 horas de cada día: ⁹²
 Extirpación quirúrgica: si: ⁹³ no: ⁹⁴ triamcinolona intraoperatoria: si: ⁹⁵ no:
 interrupción del tratamiento: fecha: ⁹⁷
 causa:..... ⁹⁸
16. Dimensión cicatricial a las 6 semanas de tratamiento:
 longitud: ⁹⁹ anchura: ¹⁰⁰ elevación: ¹⁰¹
17. Sintomatología a las 6 semanas de tratamiento:
 hipertrofia: si: ¹⁰² no: ¹⁰³ dureza: + ¹⁰⁴ ++ ¹⁰⁵ +++ ¹⁰⁶ prurito: si: ¹⁰⁷ no:
 dolor: si: ¹⁰⁹ no: ¹¹⁰ cambio color: eritema: ¹¹¹ hiperchromia: ¹¹²
18. Dimensión cicatricial a las 12 semanas de tratamiento:
 longitud: ¹¹³ anchura: ¹¹⁴ elevación: ¹¹⁵
19. Sintomatología a las 12 semanas de tratamiento:
 hipertrofia: si: ¹¹⁶ no: ¹¹⁷ dureza: + ¹¹⁸ ++ ¹¹⁹ +++ ¹²⁰ prurito: si: ¹²¹ no:
 dolor: si: ¹²³ no: ¹²⁴ cambio color: eritema: ¹²⁵ hiperchromia: ¹²⁶
20. Dimensión cicatricial a las 18 semanas de tratamiento:
 longitud: ¹²⁷ anchura: ¹²⁸ elevación: ¹²⁹
21. Sintomatología a las 18 semanas de tratamiento:
 hipertrofia: si: ¹³⁰ no: ¹³¹ dureza: + ¹³² ++ ¹³³ +++ ¹³⁴ prurito: si: ¹³⁵ no:
 dolor: si: ¹³⁷ no: ¹³⁸ cambio color: eritema: ¹³⁹ hiperchromia:
22. Anatomía patológica previa al tratamiento: si: ¹⁴¹ no: ¹⁴²
 microscopia normal: ¹⁴³ ultraestructura: ¹⁴⁴
22. Anatomía patológica posterior al tratamiento: si: ¹⁴⁵ no: ¹⁴⁶
 microscopia normal: ¹⁴⁷ ultraestructura: ¹⁴⁸
24. Duración del tratamiento: años: ¹⁴⁹ meses: ¹⁵⁰ semanas: ¹⁵¹
25. Fecha de alta: ¹⁵²
26. Fotos previas: si: ¹⁵³ no: ¹⁵⁴
 post-tratamiento: si: ¹⁵⁵ no: ¹⁵⁶

Tratamientos.^{27,28}

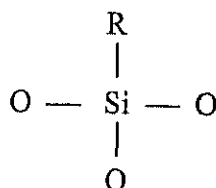
Ya hemos explicado como distribuíamos a los pacientes para aplicarles un determinado tratamiento.

Estos consistían básicamente en dos formas terapéuticas: Las infiltraciones de triamcinolona y la colocación de lámina de silicona. El tratamiento mediante extirpación quirúrgica, solo lo hemos realizado en siete casos: cuatro pacientes con quemaduras, que presentaban bridas cicatriciales en axila,(2), hombro (1), y pliegue interglúteo (1). Los otros tres casos eran, una mujer con laparotomía supra- e infraabdominal, que tenía adherencias a planos profundos y gran dolor, el cual no cedía con las infiltraciones. Hubo que realizar una excisión completa y nueva sutura independizando todos los planos. Posteriormente se infiltró varias veces la nueva cicatriz, quedando resuelto el problema. Otro caso era el de una paciente con una cicatriz en cara, de gran dureza y atravesando los pliegues cutáneos; la cirugía no nos resolvió del todo el problema y posteriormente tuvimos que infiltrarla durante mucho tiempo hasta su resolución. El séptimo caso ha sido un paciente oriundo de Guinea, de raza negra, con queloides producidos por torturas, múltiples y de gran tamaño, cuyo tratamiento a base de infiltraciones se habría hecho eterno; optamos por extirparlos en dos tiempos e infiltrar triamcinolona en los bordes de la herida, siguiendo su evolución con compresión a base de chaleco ortopédico y eventuales infiltraciones en cuanto se presentaban tendencias hipertróficas.

El tratamiento con lámina de silicona, consiste en colocar sobre la cicatriz, una pieza recortada de esta lámina, del mismo tamaño y forma que aquella, sin que exista ninguna sustancia entre la piel y la lámina. Deben lavarse a diario, tanto la una como la otra, la lámina solo con agua, para evitar grasas u otras sustancias, y colocar de nuevo la pieza de silicona limpia, que es adhesiva en mayor ó menor grado según las casas comerciales. No obstante la sujetamos con esparadrapo elástico texturizado, para mayor seguridad. El tiempo de mantenimiento de la silicona, debe ser al menos de tres meses, durante todo el día, salvo el tiempo de la higiene.

La silicona^{29,30} es el nombre genérico que se da a varios compuestos de silicio, ó mezclas de ellos, variando sus propiedades, desde las de los disolventes líquidos, a las de las sustancias viscosas y resinosas, parecidas al caucho. Las que presentan estas características son los compuestos de carbono, pero las siliconas están compuestas principalmente por oxígeno y silicio.

Toda silicona forma una red tridimensional, semejante a la del sílice, pero se diferencia de ésta en que un oxígeno de los cuatro que están unidos al silicio, formando los vértices de un tetraedro, se reemplaza por un radical orgánico, que generalmente suele ser el metilo ó el fenilo, $-\text{CH}_3$ ó $-\text{CH}_6\text{H}_5$. Por lo tanto la unidad estructural de una silicona, será el grupo funcional:



siendo R el radical orgánico. Para su obtención industrial, se parte del cloruro de metilo, que se mezcla en fase vapor con Si y un 5-10 % en peso, de cobre, como catalizador, a una temperatura aproximada a los 300° C. Los distintos tipos de silicona se reducen a

tres : fluidos, resinas de silicona y elastómeros de silicona, de consistencia parecida al caucho.

Las materias primas para la obtención de siliconas son, la arena, la sal común, el carbón y el petróleo. La arena suministra el silicio, la sal el cloro. Al calentar la arena con coque (del carbón), y cloro (de la sal), forma tetracloruro de silicio, SiCl_4 . Los cloruros orgánicos, preparados por cloración de los hidrocarburos derivados del carbón o del petróleo, reaccionan con el tetracloruro de silicio, en presencia de magnesio metal, uniéndose al átomo de silicio. En esta reacción se sustituyen uno ó más de los átomos de cloro del tetracloruro de silicio, por radicales hidrocarbonados, obteniéndose diversos clorosilanos. Estos se tratan luego con agua para eliminar todo el cloro y el cloruro de magnesio formado en la reacción. Los silanoles así obtenidos, se condensan entre sí para formar grandes moléculas, es decir, se polimerizan, lo mismo que el gel del ácido silícico. Para preparar siliconas en laboratorio, se sustituyen uno ó mas átomos de cloro del tetracloruro de silicio, por los radicales orgánicos elegidos mediante la reacción de Grignard. Así se forman los metilclorosilanos como el $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$.

Las láminas de silicona usadas para terapéutica, como la que nos ocupa, son polidimetilsiloxano.

El caucho de silicona, uno de los cuales es el silastic, tienen buenas propiedades dieléctricas, son resistentes a la acción de las grasas y a las temperaturas bajas y elevadas, así como a muchos productos químicos y a la oxidación. Son también hidrófobas.

Por ello, aplicada una lámina sobre una cicatriz patológica, mantiene una temperatura, humedad y polaridad estables, favoreciendo la normalidad funcional de los fibroblastos alterados. Por otro lado y esto es lo que creemos más importante, el hecho de mantener la lámina sobre la cicatriz, hace que la persona mantenga el reposo necesario sobre la zona, a la vez que existe una compresión suave pero constante.

En cuanto al tratamiento corticoide local, lo realizamos infiltrando dentro de la misma cicatriz, triamcinolona acetónido sola, mediante una jeringa Dermo-Jet, que dispara el líquido a presión y con un chorro tan fino, que se introduce solo sin necesidad de aguja. En la Dermo-jet, el líquido entra en una recámara al levantar el émbolo de la jeringa, posteriormente, al disparar presionando un botón en el extremo superior, el émbolo se introduce fuertemente en la recámara, evacuando el líquido de allí a través de un microorificio tallado en un mínimo disco de rubí, lo que hace que éste salga con tanta presión como para penetrar la piel. La cantidad de líquido que sale de cada disparo, es de aproximadamente 0'1 cc. Esta jeringa es muy delicada de tratamiento y exige una limpieza estricta, ya que si después de su uso, se guarda con restos del corticoide, éste cristaliza, se seca y obstruye el micro-orificio. Para su limpieza hay que disparar múltiples veces con agua sola, hasta que ésta salga completamente limpia y fuerte. Para su esterilización, nosotros la mantenemos en una caja de instrumental quirúrgico de acero, de tamaño adecuado, con compresas estériles que eviten golpes y varias pastillas de formol. A continuación sellamos la caja con una ancha tira de esparadrapo de tela. Nunca hemos tenido problemas de infecciones a causa de estas infiltraciones ; todo lo más, un pequeño hematoma local, por haberse roto algún pequeño vaso con uno de los disparos.

Inmediatamente después de haber infiltrado toda la ó las cicatrices, dejando pequeñas pápulas blancas con una separación media de 5 mm., cubrimos la cicatriz y la piel periférica con pegamento cutáneo en aerosol y colocamos un apósito grueso

doblando gasas hasta acoplarse al tamaño de la cicatriz y dejamos un esparadrapo elástico texturizado a la mayor presión que podemos. En algunos casos, para ejercer mayor presión y si la zona lo permite, el apósito lo realizamos envolviendo una tablilla de madera -depresor de lengua-, recortado al tamaño de la cicatriz y envuelto en gasas para no hacer daño. En los casos en que hay muchas cicatrices, como en el acné torácico, ó en casos de quemaduras ó cualquier otra cicatriz de mayor extensión, solicitamos una prenda compresiva adecuada y a la medida, realizada en ortopedia, que el paciente ha de llevar durante todos los meses que sean necesarios, hasta la resolución de la cicatriz^{31,32}. En los casos de queloides en los pabellones auriculares, le hacemos comprar al paciente una cinta ancha elástica de deportista, que debe llevar constantemente sobre el apósito. De cualquier modo, hacemos hincapié a nuestros pacientes, de la gran importancia que tiene la compresión en el tratamiento, para que ellos mismos colaboren en esta parte del mismo en la medida de sus posibilidades.

El ritmo de infiltraciones de triamcinolona, lo realizábamos al principio semanalmente, hasta ver una clara respuesta, que en la mayoría de los casos floridos aparecía a las tres o cuatro infiltraciones, aunque en los casos moderados la respuesta ya era evidente a la primera o segunda infiltración y en los muy graves, tardaba más. Una vez conseguido un descenso importante de la elevación, ralentizábamos el ritmo, alargándolo a las dos, luego tres, luego cuatro semanas, y finalmente haciendo volver a los pacientes a los tres ó cuatro meses, para control. En muchos casos en los que este control se retardaba, aparecían recidivas en algún punto, que nos obligaban a incrementar el ritmo de las infiltraciones. Solo cuando constatábamos que la cicatriz estaba blanqueada, podíamos asegurar que no recidivaba. Mientras mantenía el eritema, se podía esperar una recidiva.

Otra parte importante del tratamiento, la constituye el uso de pomada de triamcinolona, que el paciente debe ponerse dos ó tres veces al día, en cuanto se le cae el apósito puesto por nosotros, y durante todo el tiempo que dure el tratamiento, a veces incluso hasta después. Cuando lo que queda es hiperchromía, que es normalmente lo último en desaparecer, recomendamos al paciente pomada de hidroquinona, también dos ó tres veces al día, hasta el total blanqueamiento de la cicatriz.

Tratamiento con LASER :

Una mención a parte, queremos hacer sobre el tratamiento que tuvimos ocasión de realizar durante unos cuantos meses, en el año 1985, con laser de baja potencia de helio-neón^{33,34}.

La palabra LASER, reúne las iniciales de las palabras inglesas "luz amplificada por emisión estimulada de una radiación".

El laser es un haz de luz que tiene como características imprescindibles :

- Ser monocromático (todos los fotones emitidos tienen la misma longitud de onda).
- Ser coherente (todos los fotones salen al mismo tiempo, de modo que coinciden las crestas y los valles de sus longitudes de onda.)
- Su ángulo de divergencia es de 0°, ésto es, todos los fotones tienen un recorrido paralelo y unidireccional.

La luz laser puede producirse a partir de diversas fuentes :

- Por sólidos como el rubí sintético = óxido de aluminio y cromo.
- Por líquidos.

- Por gases, (atómicos = He-Ne), (moleculares = CO₂), (átomos ionizados = argón).
- Por reacciones químicas.
- Electrónicos ó diódicos (AsGaAl = arseniuro de galio y aluminio).

Según su utilización, dentro del campo de la medicina y biología, se dividen en **Laser quirúrgico** ó de alta potencia (como el laser sólido Nd-YAG = Neodimio, Ytrio, Aluminio y Granate. El de CO₂, gaseoso molecular. Y el de argón, gaseoso de átomos ionizados).

Laser terapéutico, (el laser diódico MID, de potencia media y el laser de He-Ne de baja potencia) .

En la actualidad hay otros tipos, entre los que cabe destacar los de colorantes, que se emplean específicamente en el tratamiento de los angiomas, ya que tienen una afinidad específica por el color rojo, como la hemoglobina.

El laser diódico (MID), emite fotones con una longitud de onda de 904 nm, por lo que son infrarrojos. Alcanza una profundidad de absorción de entre 2 y 6 cm. Su emisión fotónica es discontinua y se produce cada 150 ó 200 nseg., Por tanto su frecuencia de impulso es de 700 a 2000 hertzios, (Hz = impulsos / seg.)

La potencia de esta emisión es de 5 a 10 Wat. Estos impulsos ni se acumulan ni se convierten en calor, por lo que no existe efecto térmico. La emisión es infrarroja, ya que la longitud de onda es mayor de 760 nm, se sitúa en los 904 nm. Se utiliza para tratar dolores articulares, traumatismos, reabsorción de hematomas y en Rehabilitación.

El laser que utilizamos nosotros para el tratamiento de los queloides fué el de baja potencia, de He-Ne (atómico-gaseoso). Éste se produce en emisión continua y su potencia oscila entre 1 y 50 mWat. En medicina se usa frecuentemente la potencia de 10 mWat.

La longitud de onda de estos fotones es de 638'8 nm, por tanto es radiación roja. Este laser se puede vehiculizar mediante fibras ópticas, (adecuado para endoterapias), ó dispersar mediante lentes divergentes, ó se puede usar en barridos, mediante la colocación de espejos oscilantes.

También se puede conseguir que su emisión continua se convierta en discontinua, interfiriendo en el rayo un sistema de aspas de ventilador, cuya velocidad se regula a voluntad. La absorción de este laser por la piel, a niveles de entre 1 y 5 mm., lo hace especialmente útil en tratamientos de la superficie corporal, como en úlceras, heridas, patologías dermatológicas, urológicas, de Ginecología, O.R.L. y desde luego en queloides.

El aparato que nosotros utilizamos, tenía una potencia de 6'5 mWat., con fibra óptica de vidrio. Mediante esta fibra óptica, nosotros aplicábamos la luz laser durante 15 minutos, a una distancia de uno a dos mm. de la piel, manteniendo la luz fija en un punto durante dos - tres minutos, para luego pasar a otro punto y así hasta recorrer sucesivamente la superficie a tratar. Si sobraba tiempo por la dimensión de la cicatriz, se realizaba un barrido por toda ella.

Según los cálculos técnicos de los fabricantes del aparato, una aplicación de 5 min. equivale a 2'1 julios, por lo que 15 min. equivalen a 6'3 julios (= 1'512 calorías). Pero como la fibra óptica hace perder alrededor de un 30 % de la energía emitida por el aparato por absorción en su recorrido, ya que el vidrio es sílice, (si fuera de cuarzo solo perdería el 10%, pero este material encarece mucho el aparato),

calculamos que los julios recibidos por el paciente cada vez, son aproximadamente 4'2, ésto es, una caloría.

El mecanismo de acción de la luz laser terapéutica, consiste en reactivar al máximo la función energética interna de las células, haciendo que las mitocondrias (motor energético principal) se desarrollen y trabajen a pleno rendimiento, con el resultado de una mayor proliferación celular en el caso de epitelización, o de normalización de funciones alteradas por hipoxemia u otras causas. En los casos de tratamiento con mid-láser, el de potencia media, hace que esta mejoría de la función intracelular, permita por ejemplo una reabsorción más rápida de líquidos extravasados, como hematomas ó edemas, reduciendo inflamaciones y dolores y por tanto mejorando la función.

En los casos de tratamientos a enfermedades víricas cutáneas como el herpes, consigue que las defensas celulares eliminen en un mínimo tiempo los agentes patógenos que invaden la célula. Sin embargo en las patologías bacterianas, u otros microorganismos, en las que los agentes patógenos son a su vez células, está **totalmente contraindicado**, puesto que produciría una mayor eficacia en esas propias bacterias.

Nuestra experiencia con este tratamiento se limitó a seis pacientes, tres con queloides y uno con una quemadura profunda en mano izquierda, producida por plástico ardiendo, otro fué una úlcera crónica en pierna resistente a muchos tratamientos previos y otro un paciente con una pérdida cutánea post-excisión de piel con dermatomo.

El primer paciente, presentaba un queloide de ocho años de evolución, en cara anterior de tórax, con unas dimensiones de 70x80x5 mm. Se le tomó una pieza para biopsia de ultraestructura, que viene reseñada en el apartado correspondiente (Descripción nº 12 de las biopsias.M.E. 9653). Se le trató con 16 sesiones de 15 min. en días alternos. El resultado fué muy bueno y especialmente, la zona biopsiada, estaba bien cerrada a los dos días.

El paciente nº 2, con una cicatriz esternal media de dimensiones 100x5x4 mm., recibió 13 sesiones de 15 min. en días alternos. Muy buen resultado.

El paciente nº 3, presentaba una cicatriz en dorso nasal de 30x 7 x 3 mm., recibió 10 sesiones de 15 min. tambien en días alternos. La cicatriz quedó casi imperceptible.

El paciente nº 4, con quemadura en mano de 6x 3 cm. profunda, recibió 5 sesiones de 15 min. cada tres días, cerrando el defecto cutáneo en un tiempo notablemente inferior al que cabía esperar por su lesión, sin necesidad de realizarle injertos cutáneos.

La paciente nº 5, tenía una úlcera desde hacía varios años en una pierna, producida por quemadura. Habían fallado todo tipo de curas y se había perdido un injerto cutáneo. Con 20 sesiones de laser se cerró definitivamente la úlcera.

El paciente nº 6, con perdida cutánea en brazo tras haber excidido tatuajes múltiples con dermatomo, nos sirvió para comprobar que no cerraba bien a causa de contaminación del defecto, ya que al aplicarle laser, apareció una florida infección, como resultado de la revitalización que produjimos en sus bacterias cutáneas. Curó tras la interrupción del tratamiento con laser y limpieza diaria de la herida de forma clásica.

Por razones de organización interna, no pudimos tratar más pacientes con este método que nos resultó altamente eficaz en los pocos casos en que lo utilizamos.



Queloides por pendientes y por acné, en mujer joven. Presentaba otros por tórax y brazos.



Después del tratamiento con triamcinolona y compresión, a los 16 meses.



Queloides causado por herida en pabellón auricular.



Después del tratamiento, a los 14 meses. Tratada con triamcinolona y compresión.



Cicatriz de esternotomía media, en varón operado por Cirugía cardíaca.



El mismo paciente después de terminar el tratamiento con infiltraciones de triamcinolona y compresión, a los 15 meses.



Mujer operada por Cirugía Cardíaca, con cicatriz de esternotomía media.



La misma paciente después del tratamiento, en un control a los 3 años.



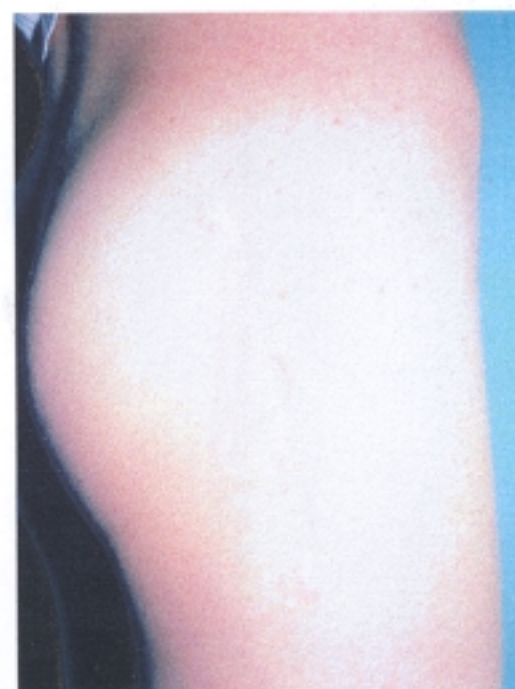
Queloides de 35 años de evolución, que comenzaron como consecuencia de una vacuna y fueron creciendo y extendiéndose durante años.



La misma cicatriz tras nueve meses de tratamiento con infiltraciones de triamcinolona y compresión.



Cicatriz postquirúrgica por cadera en resorte.



La misma cicatriz a los 17 meses, tras el tratamiento con infiltraciones de triamcinolona y compresión.



Este es el paciente más joven que tuvimos. Tenía tres años y había sufrido quemaduras por escaldadura. Nunca hemos visto queloides en menores de esta edad.



El tratamiento a base de infiltraciones de triamcinolona y compresión, duró dos años. Esta foto se realizó en un control a los tres años. Años después hubo que hacerle una Z-plastia en una brida interglútea, cuando presentó el gran desarrollo puberal.



Cicatriz hipertrófica por esternotomía media.



La misma cicatriz después de doce meses de tratamiento.



Queloides post-vacunación en hombro izquierdo.



Cicatriz resuelta en diez meses con infiltraciones de triamcinolona y compresión.

MÍNIMA CICATRIZ



Cicatriz de cesárea en paciente gitana. Hubo infección postoperatoria y quedaron adherencias, pero la cicatriz no presenta ninguna hipertrofia.



Cicatriz post-quemadura en niño gitano. A pesar de la etiología y de la zona, no presenta queloides ni molestias, siendo la piel elástica.

MÁXIMA

CICATRIZ



Queloides espontáneo en varón de raza negra. Aún no se terminó el tratamiento. Corresponde a la biopsia de M.E. n° 0116 y a la foto de M.E. n° 10.



Varón de raza negra que presentaba múltiples queloides en todo el tronco anterior y posterior, causados por torturas. El tratamiento consistió en cirugía, infiltraciones de triamcinolona y compresión. Aún no se concluyó la terapia.

Gráficos y Descripción de los mismos

El gráfico nº 1, nos muestra la distribución de los pacientes que hemos realizado para poder estudiar comparativamente el HLA y valorar las posibles relaciones genéticas de los queloides. Aquí se refleja el total de pacientes, no solo los que formaron parte del estudio de HLA.

Llama la atención el hecho de que los pacientes de cirugía cardíaca con hipertrofias, son más numerosos que los procedentes de la misma consulta, sin hipertrofias. Apoya nuestra teoría de que la población española en general es más propensa a este tipo de cicatrices que otras poblaciones de piel más blanca.

De los gitanos que hemos incluido en el protocolo, solo 16 tienen el HLA, pero en todos hemos constatado su buena cicatrización.

En el grupo de "otros queloides", están comprendidos todos los casos que no son los específicos de cirugía cardíaca y el de acné con queloide, que es un grupo especial y numeroso. Son quemaduras, vacunas, heridas diversas, quistes, etc. La distribución exacta de las patologías se reseña en otro gráfico.

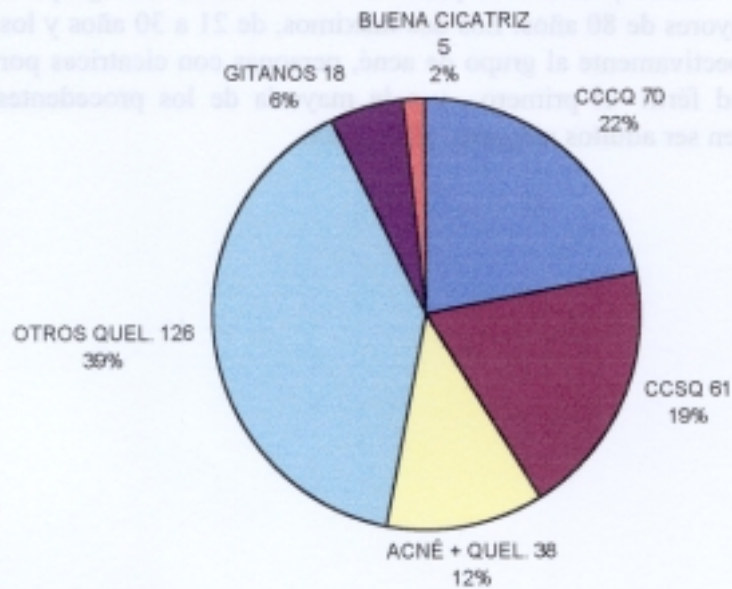
El grupo de "buena cicatriz" es apenas testimonial y estadísticamente lo adjuntamos a los de cirugía cardíaca sin queloide. Logicamente las personas con buena cicatriz, no vienen a nuestra consulta. Estos fueron casos que en un comienzo de cualquier postoperatorio, sintieron prurito y débil tendencia a hipertrofia y al conocer nuestros tratamientos, vinieron para interesarse por sus probabilidades de hacer queloides; con un tratamiento mínimo de pomadas y simple compresión, se les resolvió el problema.

Gráfico nº 2.

Nos muestra el número de pacientes que nos han llegado a la consulta en cada periodo de tiempo. Los años 91-92, fueron los que corresponden al envío de pacientes de cirugía cardíaca. En el último periodo, ya no hemos querido seguir incluyendo pacientes para este trabajo, por lo que desciende la cifra en el gráfico, lo cual no significa que dejen de llegarnos pacientes.

En los primeros años, tampoco protocolizábamos a todos los pacientes, por lo que solo algunos pudieron formar parte de este protocolo y en consecuencia, su número es reducido.

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES PARA ESTUDIO DEL HLA



Año de la 1ª consulta

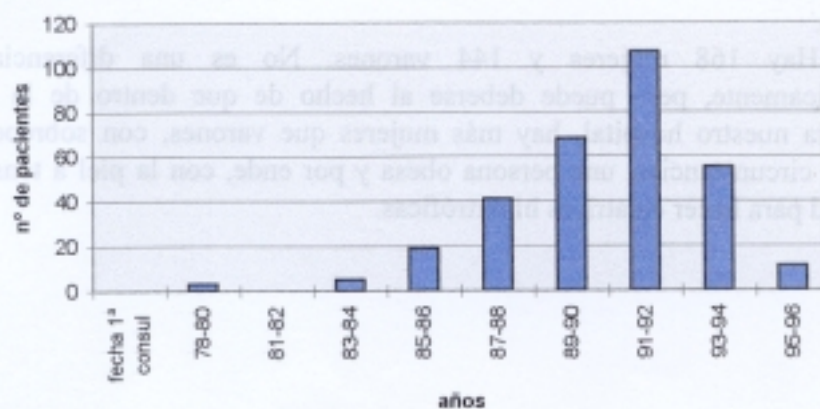


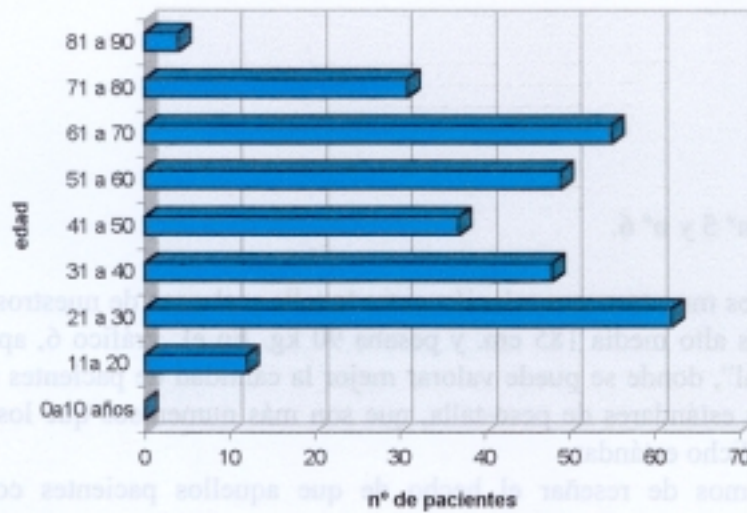
Gráfico nº 3.

En la distribución por edades, sorprende la diferencia de este gráfico con el que presentábamos en la Tesina, en el cuál el mayor grupo lo constituían los adolescentes. Ahora como solo vemos pacientes a partir de los 14 años, este grupo es el menor, después de los mayores de 80 años. Los dos máximos, de 21 a 30 años y los de 61 a 70, corresponden respectivamente al grupo de acné, personas con cicatrices por accidentes, y mujeres en edad fértil -el primero-, y a la mayoría de los procedentes de cirugía cardíaca, que suelen ser adultos mayores, el segundo.

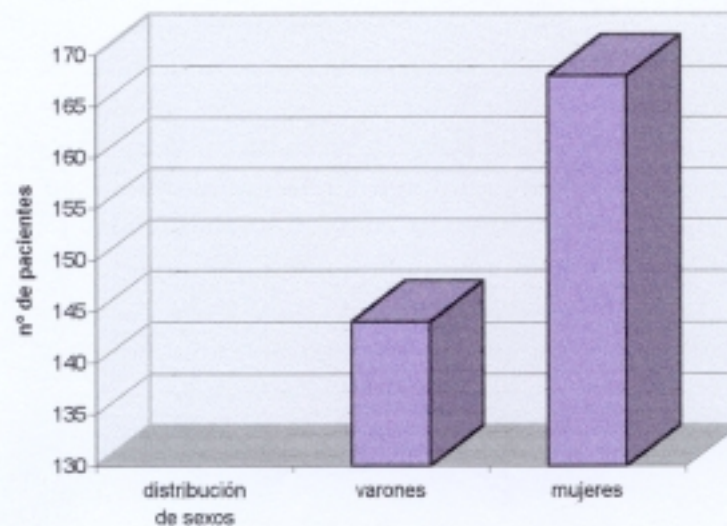
Gráfico nº 4.

Hay 168 mujeres y 144 varones. No es una diferencia significativa estadísticamente, pero puede deberse al hecho de que dentro de la población que frecuenta nuestro hospital, hay más mujeres que varones, con sobrepeso. Y con las mismas circunstancias, una persona obesa y por ende, con la piel a tensión, tiene más facilidad para hacer cicatrices hipertróficas.

distribución de pacientes por edades



distribución de pacientes por sexos



Gráficos nº 5 y nº 6.

Nos muestran una relación entre la talla y el peso de nuestros pacientes. Vemos que el más alto medía 185 cm. y pesaba 90 kg. En el gráfico 6, aparece una línea de “peso ideal”, donde se puede valorar mejor la cantidad de pacientes que se alejaban en más, a los estándares de peso-talla, que son más numerosos que los que se alejan por debajo, a dicho estándar.

Hemos de reseñar el hecho de que aquellos pacientes con sobrepeso, que adelgazaban por indicación nuestra, mejoraban notablemente de la cicatriz; por el contrario, los que habiendo conseguido una regresión de su cicatriz y engordaban posteriormente, les recidivaba aquella con facilidad. Ello se debía al aumento de la tensión cutánea.

Distribución peso-talla de los pacientes

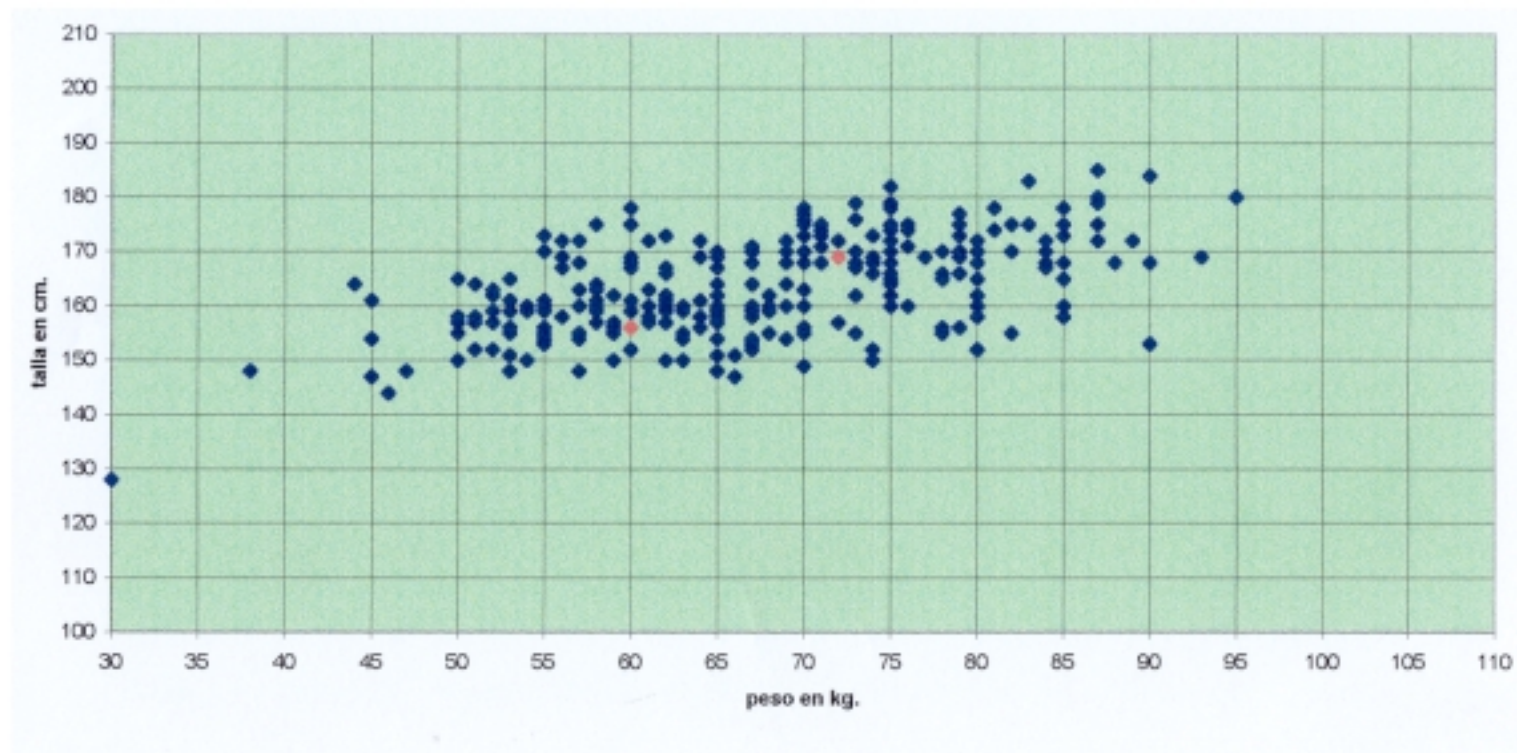
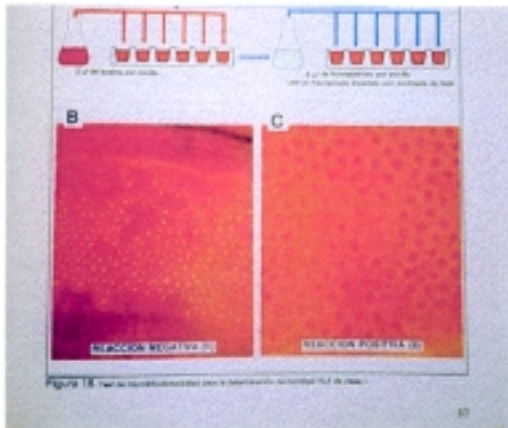


Gráfico 5



Test de microlinfocito-toxicidad, para la determinación, del fenotipo HLA de clase I. A la izquierda, reacción negativa : las células se mantienen vivas. A la derecha reacción positiva : las células aparecen muertas porque hay reacción antígeno-anticuerpo.



Placa de Terasaki, donde se colocan los linfocitos ya tratados, para ver posteriormente al microscopio si ha habido reacción antígeno-anticuerpo y averiguar los alelos encontrados.



Jeringa que utilizamos habitualmente para las infiltraciones de triamcinolona. Al bajar el vástago lateral, sube el émbolo central, entrando el líquido en la recámara (parte inferior). Luego se dispara con el botón superior, bajando el émbolo a gran presión y eyectando el líquido contenido en la recámara hacia el exterior, y al ser el chorro tan fino y tan fuerte, penetra solo en la cicatriz.

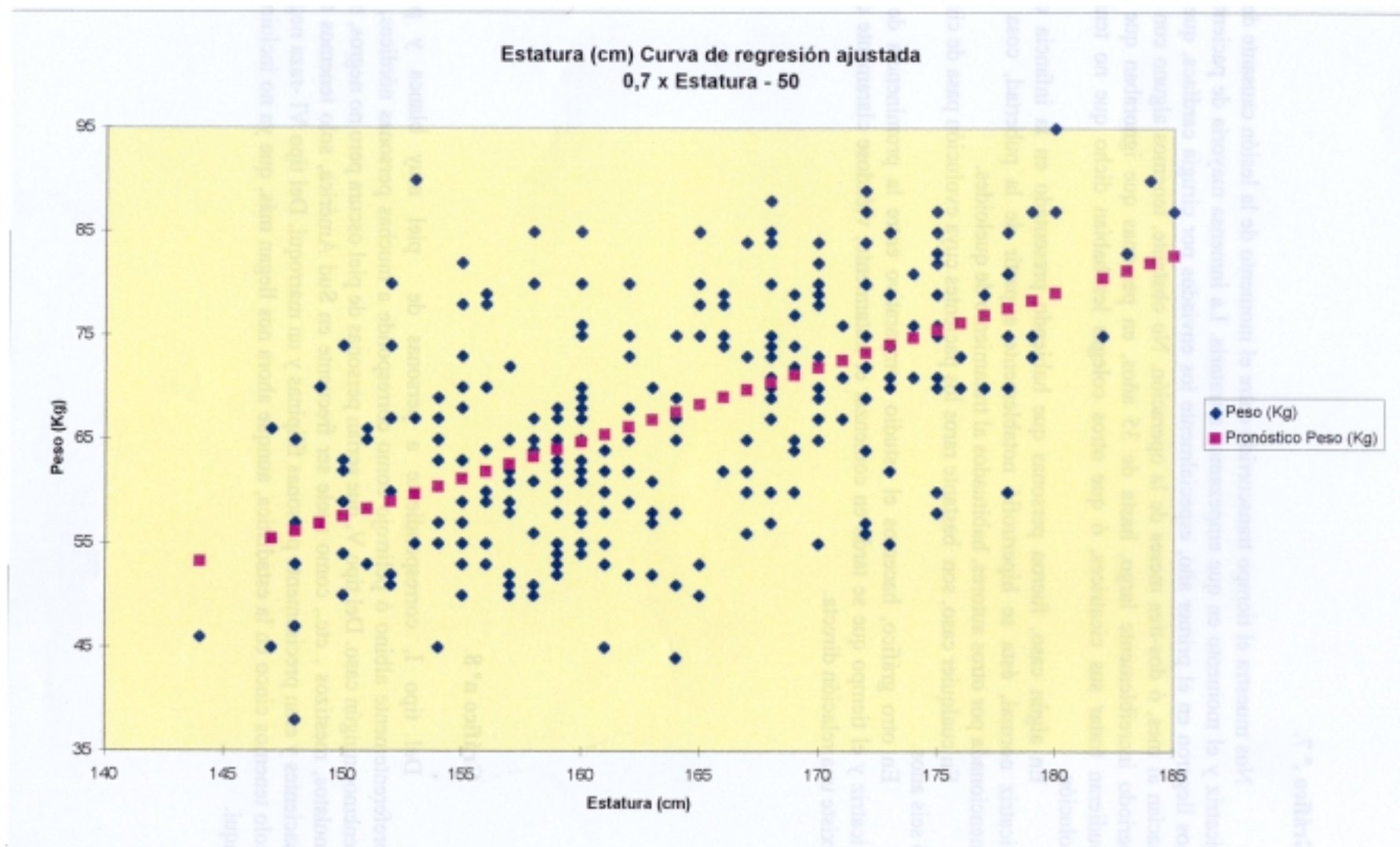


Gráfico 6

Gráfico ,° 7.

Nos muestra el tiempo transcurrido entre el momento de la lesión causante de la cicatriz y el momento en que empezamos a tratarla. La inmensa mayoría de pacientes, nos llegaron en el primer año, especialmente los enviados por cirugía cardíaca, que lo hacían al mes, ó dos-tres meses de la operación. No obstante, tenemos alguno con un periodo increíblemente largo, hasta de 35 años, en personas que ignoraban que se pudieran tratar sus cicatrices, ó que otros colegas les habían dicho que no tenían solución.

En algún caso, fueron personas que habiendo presentado en la infancia una cicatriz normal, ésta se hipertrofió notablemente a partir de la pubertad, cosa ya mencionada por otros autores, habituados al tratamiento de queloides.

En cualquier caso, son bastante raros los pacientes cuya evolución pasa de cinco ó seis años.

En otro gráfico, hacemos el estudio comparativo entre la prominencia de la cicatriz y el tiempo que se tardó en comenzar el tratamiento, viéndose claramente que existe una relación directa.

Gráfico nº 8.

Del tipo I, correspondiente a personas de piel muy blanca y pelo preferentemente albino ó pelirrojo como corresponde a muchas personas nórdicas, no tenemos ningún caso. Del tipo V, que serían personas de piel oscura pero no negros, tipo mulatos, mestizos , etc., como suele ser frecuente en Sud América, solo tenemos tres pacientes y eran precisamente personas filipinas y un marroquí. Del tipo VI -raza negra- solo tenemos cinco en la estadística, aunque ahora nos llegan más, que ya no incluimos aquí.

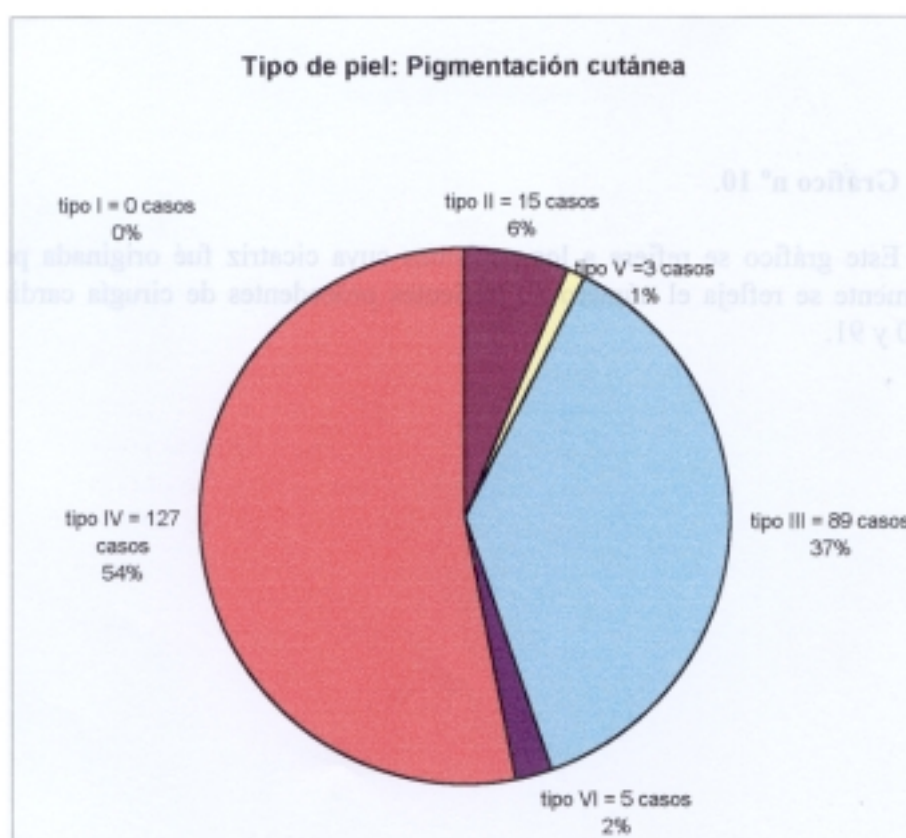
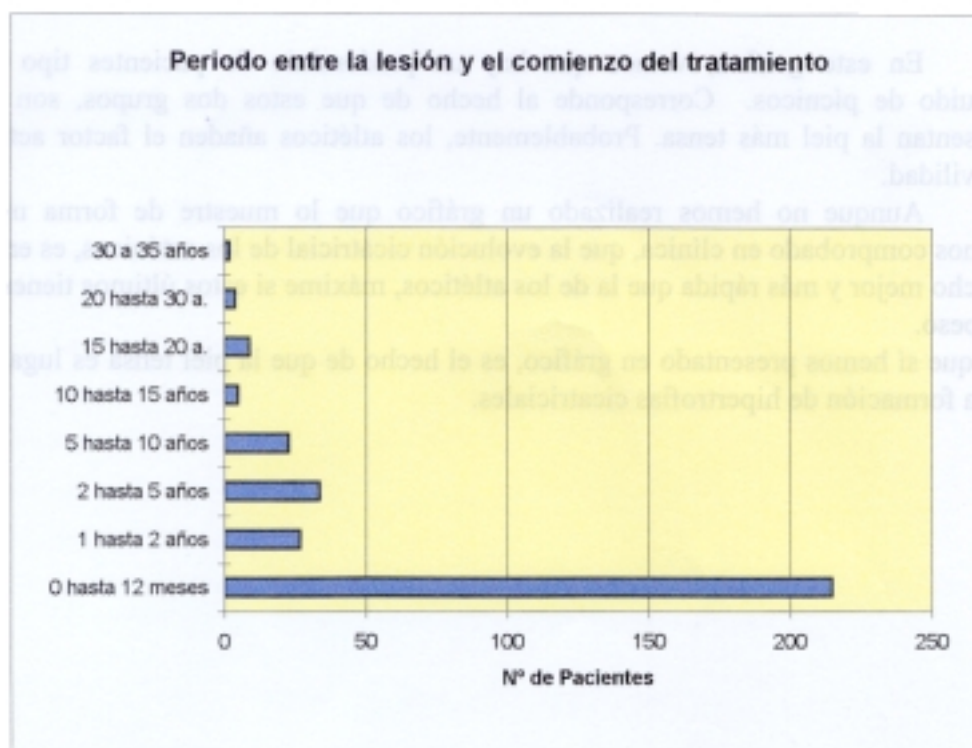


Gráfico nº 9.

En este gráfico, vemos que hay un predominio de pacientes tipo atlético, seguido de pánicos. Corresponde al hecho de que estos dos grupos, son los que presentan la piel más tensa. Probablemente, los atléticos añaden el factor actividad y movilidad.

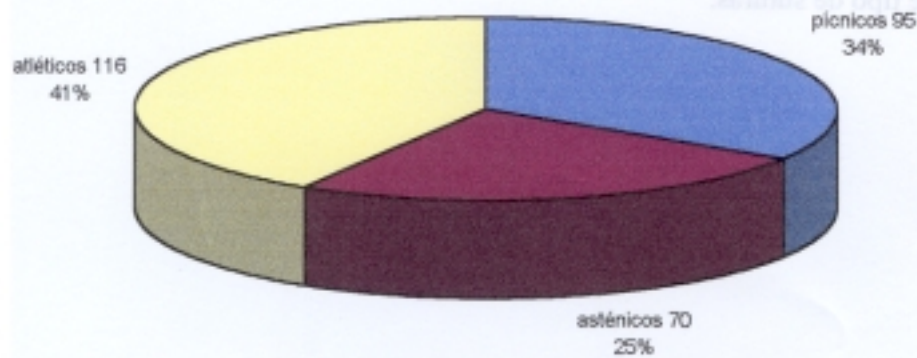
Aunque no hemos realizado un gráfico que lo muestre de forma numérica, hemos comprobado en clínica, que la evolución cicatricial de los asténicos, es en general mucho mejor y más rápida que la de los atléticos, máxime si estos últimos tienen exceso de peso.

Lo que sí hemos presentado en gráfico, es el hecho de que la piel tensa es lugar idóneo para formación de hipertrofias cicatriciales.

Gráfico nº 10.

Este gráfico se refiere a los pacientes cuya cicatriz fué originada por cirugía. Nuevamente se refleja el número de pacientes procedentes de cirugía cardíaca en los años 90 y 91.

constitución de los pacientes



año de la cirugía

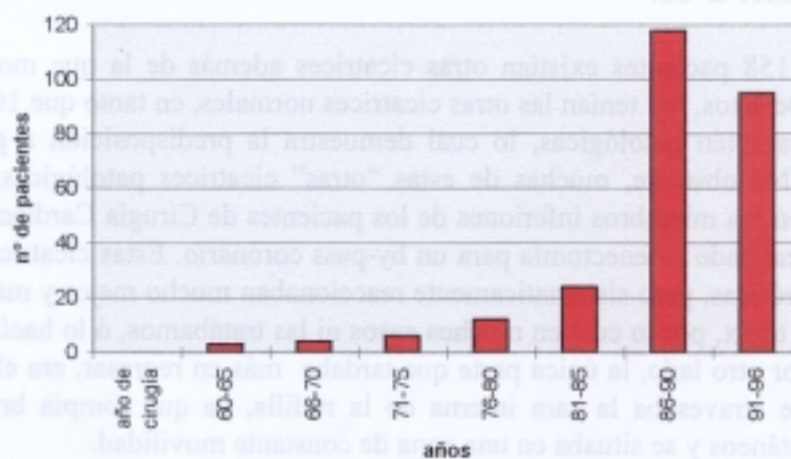


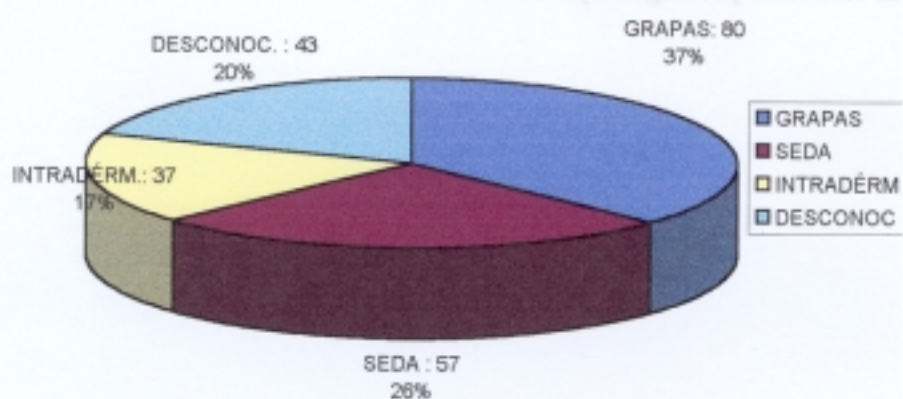
Gráfico n° 11.

Aquí vemos que la mayoría fueron suturados con grapas, seguido por las suturas con seda. Existe una relación evidente entre el tipo de sutura y la aparición de queloides, lo presentamos en otro gráfico, aunque también hay una relación entre infecciones y dehiscencias de la herida, excesiva movilidad, dirección de la cicatriz, tensión de la piel y predisposición genética. Existen menos casos de suturas intradérmicas, pero en cifras absolutas, son las que menos se realizan y no obstante también hemos visto hipertrofias con este tipo de suturas.

Gráfico n° 12.

En 158 pacientes existían otras cicatrices además de la que motivaba nuestra consulta. De éstos, 54 tenían las otras cicatrices normales, en tanto que 102 presentaban cicatrices también patológicas, lo cuál demuestra la predisposición a presentar estas cicatrices. No obstante, muchas de estas “otras” cicatrices patológicas, eran las que aparecían en los miembros inferiores de los pacientes de Cirugía Cardíaca, a los que se les había realizado safenectomía para un by-pass coronario. Estas cicatrices al principio eran hipertróficas, pero sistemáticamente reaccionaban mucho mejor y más rápidamente que las del tórax, por lo cuál en muchos casos ni las tratábamos, ó lo hacíamos en grado mínimo. Por otro lado, la única parte que tardaba más en regresar, era el fragmento de cicatriz que atravesaba la cara interna de la rodilla, ya que rompía bruscamente los pliegues cutáneos y se situaba en una zona de constante movilidad.

Tipos de sutura en Cirugía (217 casos)



presencia de otras cicatrices además de la tratada

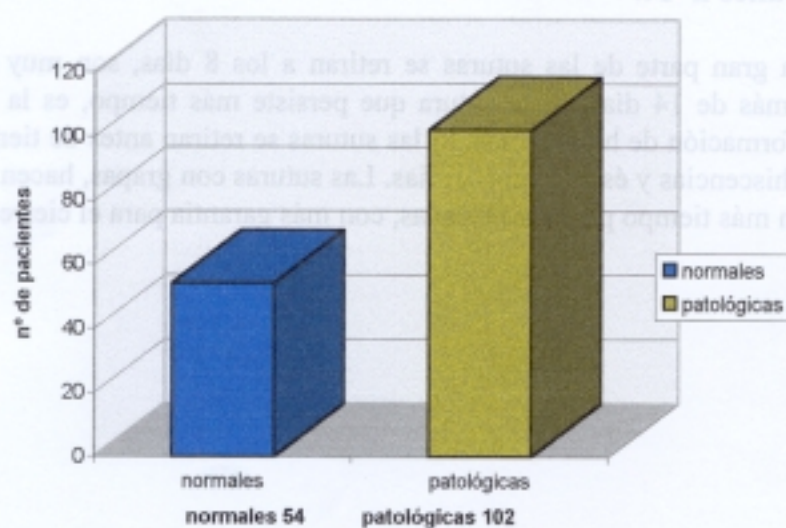


Gráfico nº 13.

En éste vemos que de nuestros pacientes protocolizados, la mayoría presentaban cicatrices por cirugía -217-. Ya muy por debajo de esta cifra, 45 presentaban acné con cicatriz hipertrófica y 38 habían sufrido quemaduras. Quistes manipulados en la cara anterior del tórax es el grupo siguiente: 29 casos, seguido de 18 heridas contusas, 9 vacunas, 7 por causas diversas no especificadas y 4 casos solo de heridas incisas. Si a los 217 casos de cirugía, restamos los 140 procedentes de cirugía cardíaca, aún quedan 77 de otras cirugías, lo cuál demuestra que es esta causa, con diferencia a las otras, la que más cicatrices patológicas provoca.

Gráfico nº 14.

La gran parte de las suturas se retiran a los 8 días, son muy escasas las que persisten más de 14 días. Si la sutura que persiste más tiempo, es la seda, puede ser causa de formación de hipertrofias. Si las suturas se retiran antes de tiempo, pueden dar lugar a dehiscencias y éstas a hipertrofias. Las suturas con grapas, hacen menos reacción y permiten más tiempo para ser retiradas, con más garantía para el cierre de la herida.

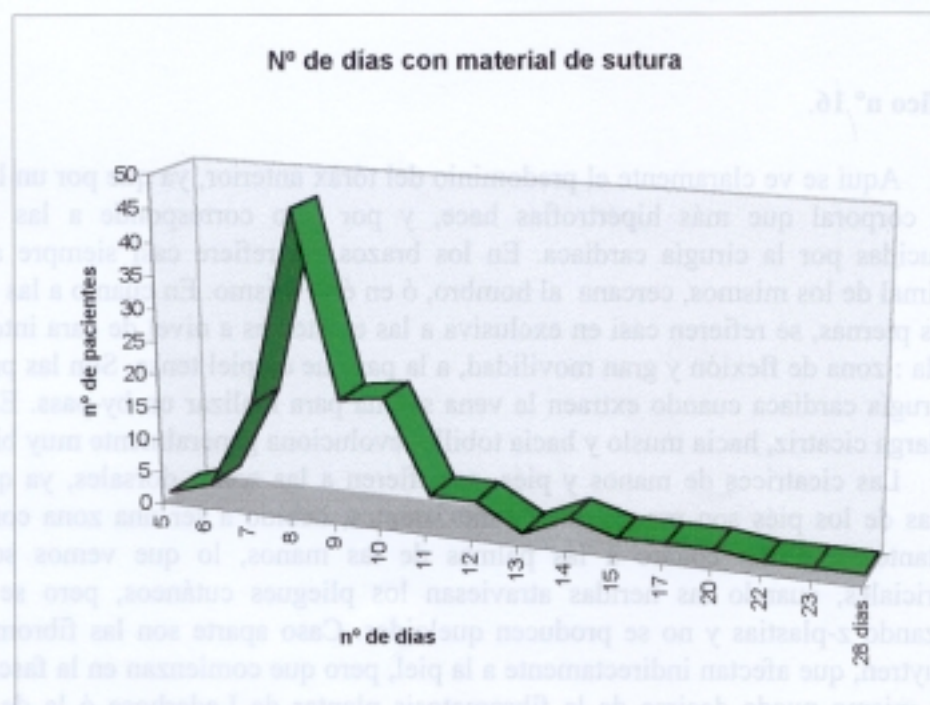
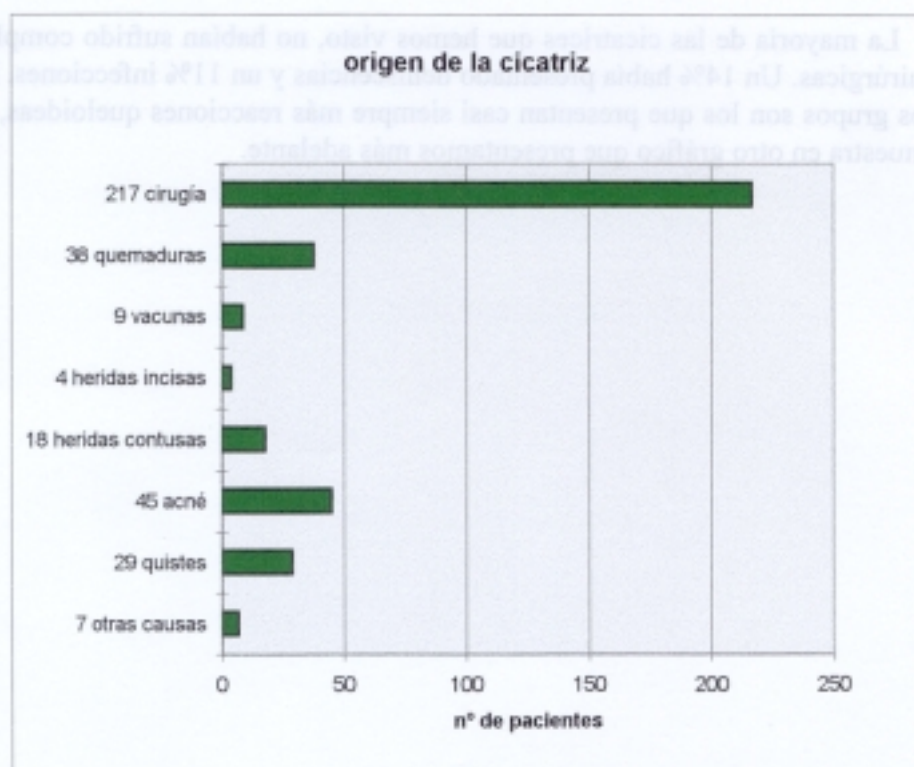


Gráfico n° 15.

La mayoría de las cicatrices que hemos visto, no habían sufrido complicaciones postquirúrgicas. Un 14% había presentado dehiscencias y un 11% infecciones. Estos dos últimos grupos son los que presentan casi siempre más reacciones queloides, tal como se demuestra en otro gráfico que presentamos más adelante.

Gráfico n° 16.

Aquí se ve claramente el predominio del tórax anterior, ya que por un lado, es la zona corporal que más hipertrofias hace, y por otro corresponde a las cicatrices producidas por la cirugía cardíaca. En los brazos, se refiere casi siempre a la zona proximal de los mismos, cercana al hombro, ó en éste mismo. En cuanto a las cicatrices en las piernas, se refieren casi en exclusiva a las existentes a nivel de cara interna de la rodilla : zona de flexión y gran movilidad, a la par que de piel tensa. Son las producidas en cirugía cardíaca cuando extraen la vena safena para realizar un by-pass. El resto de ésta larga cicatriz, hacia muslo y hacia tobillo, evoluciona generalmente muy bien.

Las cicatrices de manos y piés, se refieren a las zonas dorsales, ya que en las plantas de los piés son prácticamente inexistentes, debido a ser una zona comprimida constantemente. En cuanto a las palmas de las manos, lo que vemos son bridas cicatriciales, cuando las heridas atraviesan los pliegues cutáneos, pero se corrigen realizando z-plastias y no se producen queloides. Caso aparte son las fibromatosis de Dupuytren, que afectan indirectamente a la piel, pero que comienzan en la fascia palmar y los mismo puede decirse de la fibromatosis plantar de Lederhose ó la de la fascia peneana con induración plástica de los cuerpos cavernosos (enfermedad de La Peyronie.)

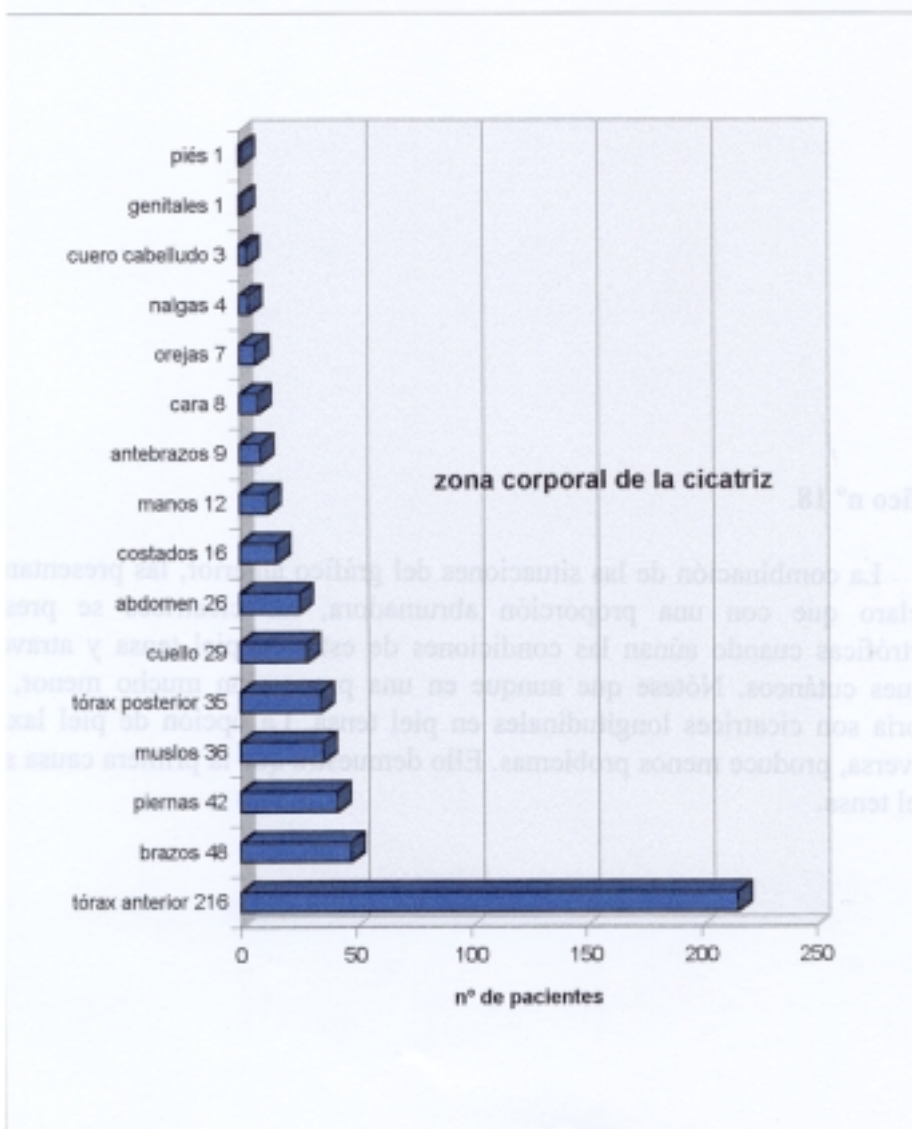
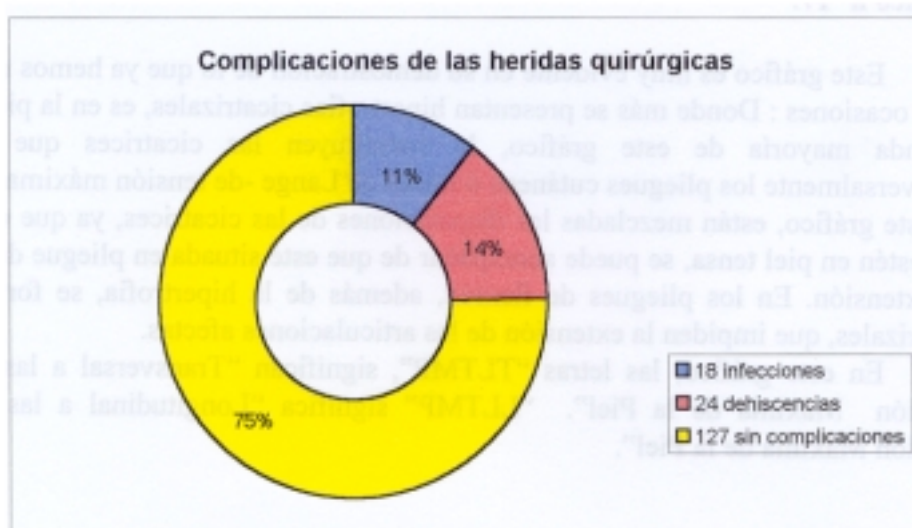


Gráfico nº 17.

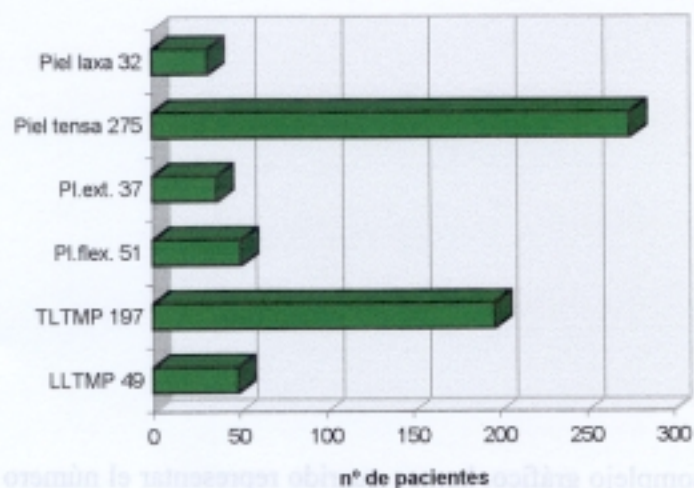
Este gráfico es muy evidente en su demostración de lo que ya hemos reflejado en otras ocasiones : Donde más se presentan hipertrofias cicatrizales, es en la piel tensa. La segunda mayoría de este gráfico, la constituyen las cicatrices que atraviesan transversalmente los pliegues cutáneos ó líneas de Lange -de tensión máxima de la piel-. En este gráfico, están mezcladas las disposiciones de las cicatrices, ya que el hecho de que estén en piel tensa, se puede acompañar de que esté situada en pliegue de flexión ó de extensión. En los pliegues de flexión, además de la hipertrofia, se forman bridas cicatrizales, que impiden la extensión de las articulaciones afectas.

En este gráfico, las letras "TLTMP", significan "Transversal a las Líneas de Tensión Máxima de la Piel". "LLTMP" significa "Longitudinal a las Líneas de Tensión Máxima de la Piel".

Gráfico nº 18.

La combinación de las situaciones del gráfico anterior, las presentamos en éste. Es claro que con una proporción abrumadora, las cicatrices se presentan muy hipertróficas cuando aúnan las condiciones de estar en piel tensa y atravesando los pliegues cutáneos. Nótese que aunque en una proporción mucho menor, la segunda mayoría son cicatrices longitudinales en piel tensa. La opción de piel laxa y cicatriz transversa, produce menos problemas. Ello demuestra que la primera causa sigue siendo la piel tensa.

Disposición de las cicatrices



Disposición cicatricial combinada

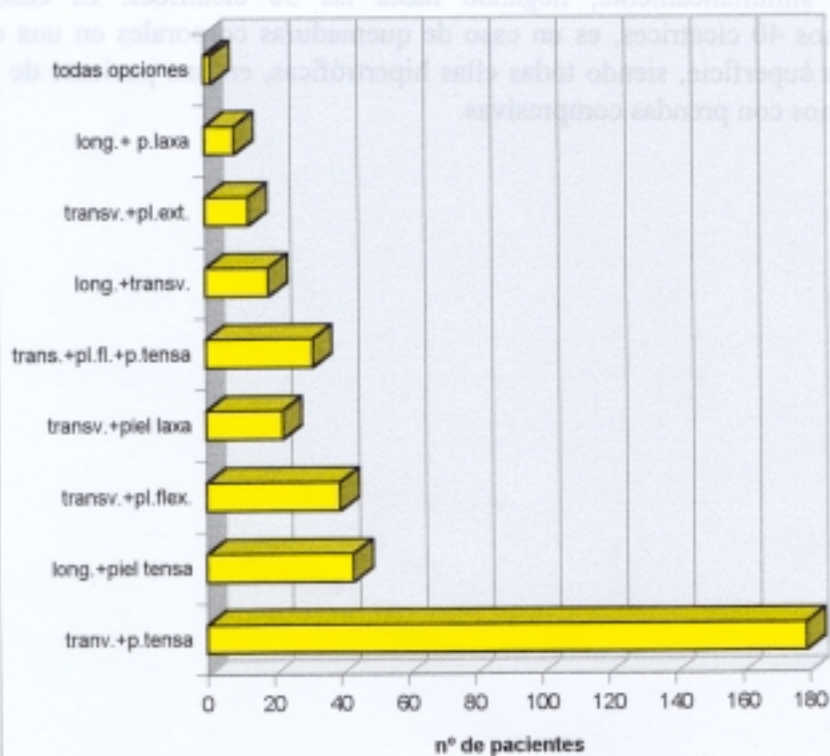


Gráfico n° 19.

En este complejo gráfico, hemos querido representar el número de cicatrices que tenían los pacientes y las causas de las mismas.

Había 191 pacientes con una sola cicatriz, de los cuales en 150 casos, era la cirugía el origen y en los 41 casos restantes, las causas eran diversas.

En 59 pacientes, se presentaban dos cicatrices : 50 por cirugía, 8 por quemadura y uno por vacuna.

Se observa que la multiplicidad de cicatrices hipertróficas, está causada de forma preferencial por el acné, habiendo 10 casos en los que se presentaban diez y más cicatrices simultáneamente, llegando hasta las 30 cicatrices. El caso en el que presentamos 40 cicatrices, es un caso de quemaduras corporales en una extensión del 40% de la superficie, siendo todas ellas hipertróficas, en una paciente de 16 años, a la que tratamos con prendas compresivas.

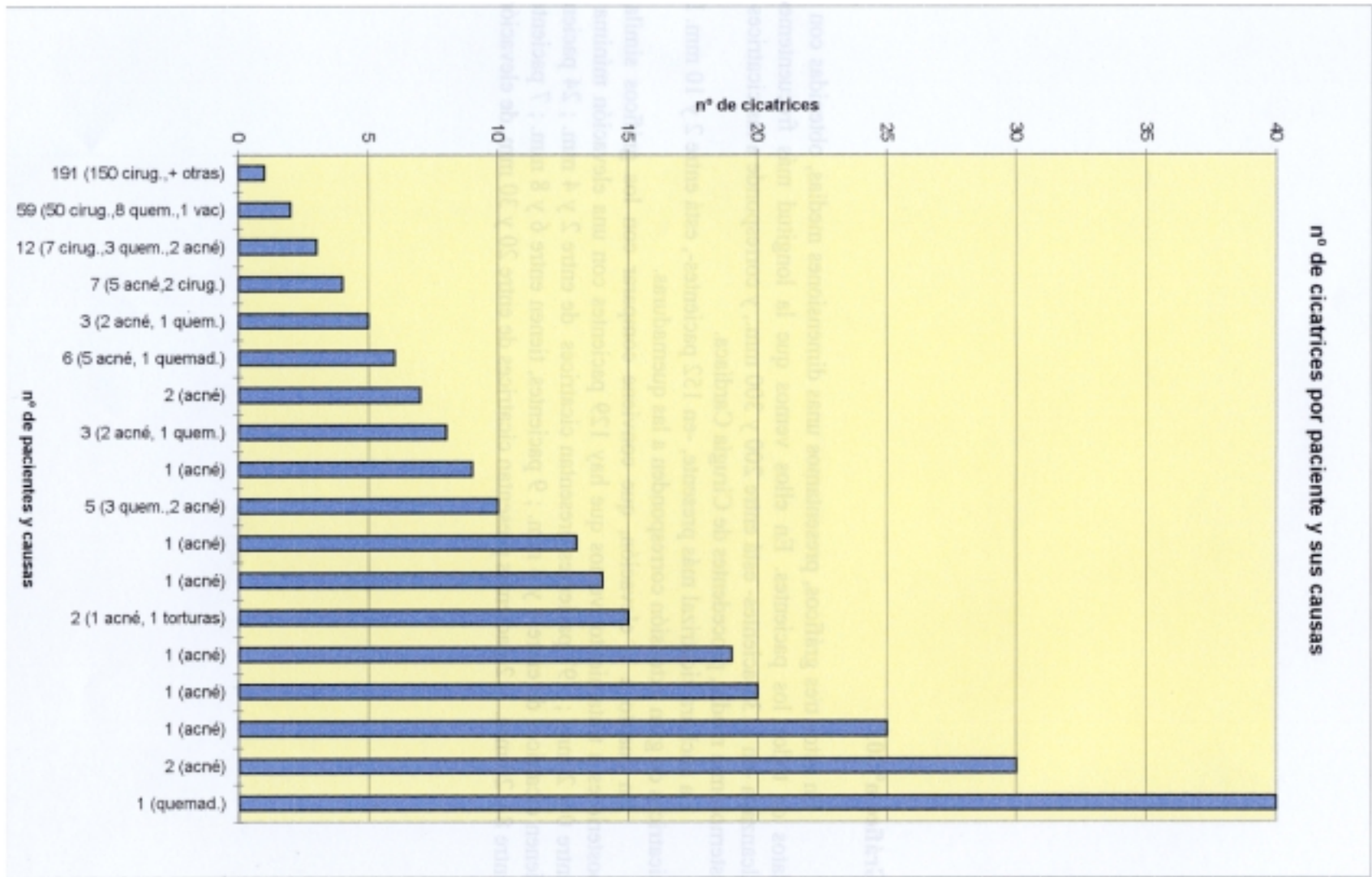


Gráfico nº 20.

En estos tres gráficos, presentamos unas dimensiones medias, obtenidas con los datos de todos los pacientes. En ellos vemos que la longitud más frecuentemente alcanzada -en 113 pacientes- está entre 200 y 300 mm., y corresponde a las cicatrices de esternotomía media, procedentes de Cirugía Cardíaca.

La anchura cicatrizal más presente, -en 152 pacientes-, está entre 2 y 10 mm. Las cicatrices de gran extensión corresponden a las quemaduras.

En cuanto a la elevación, que conviene comparar con los gráficos similares posteriores a tratamiento, vemos que hay 129 pacientes con una elevación mínima de entre 0 y 2 mm. ; 97 pacientes presentan cicatrices de entre 2 y 4 mm. ; 24 pacientes tienen cicatrices de entre 4 y 6 mm. ; 9 pacientes, tienen entre 6 y 8 mm. ; 7 pacientes , entre 8 y 20 mm. y 2 pacientes presentan cicatrices de entre 20 y 30 mm. de elevación.

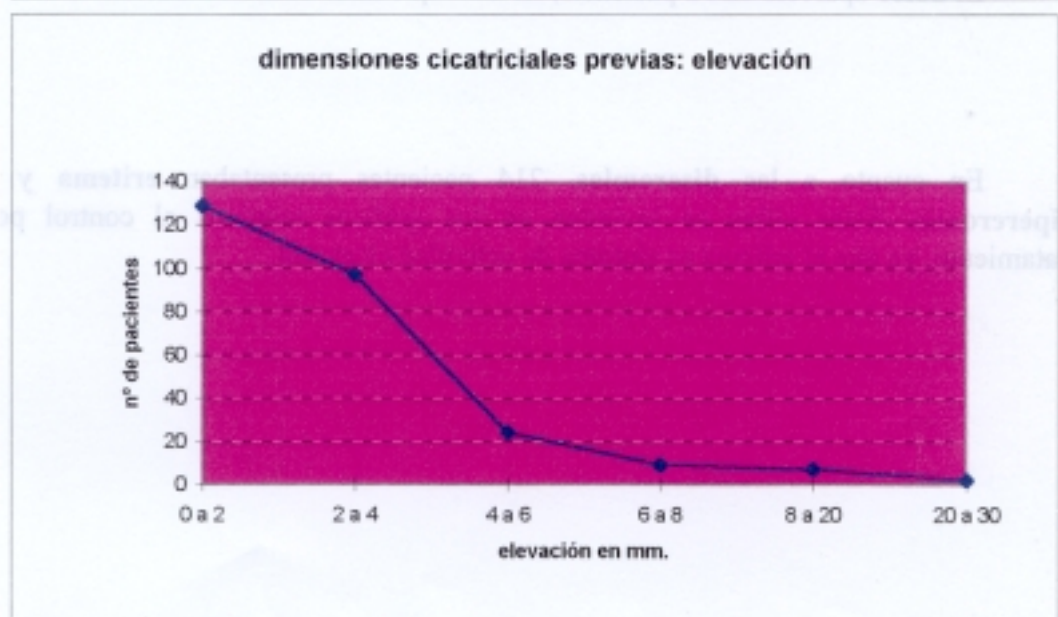
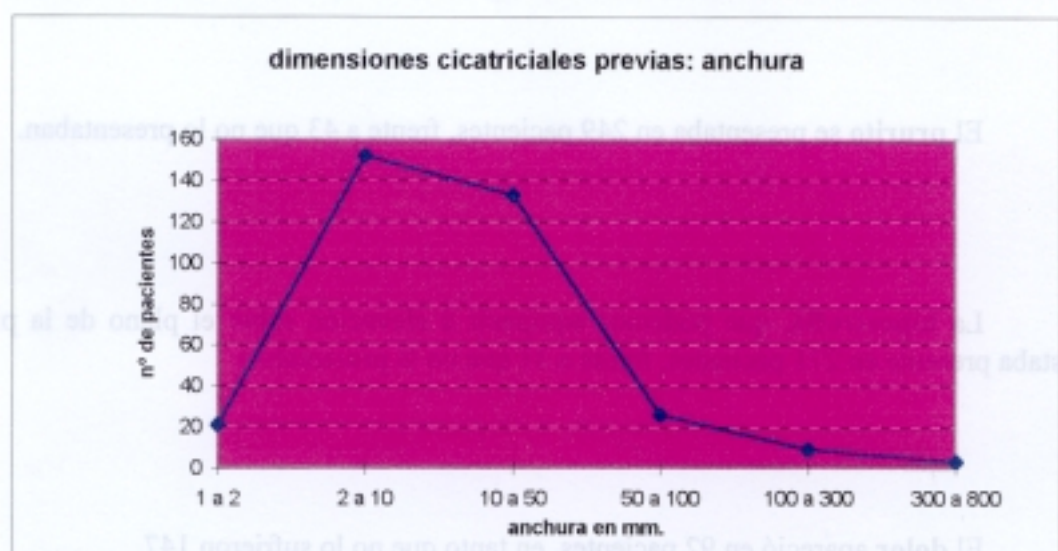
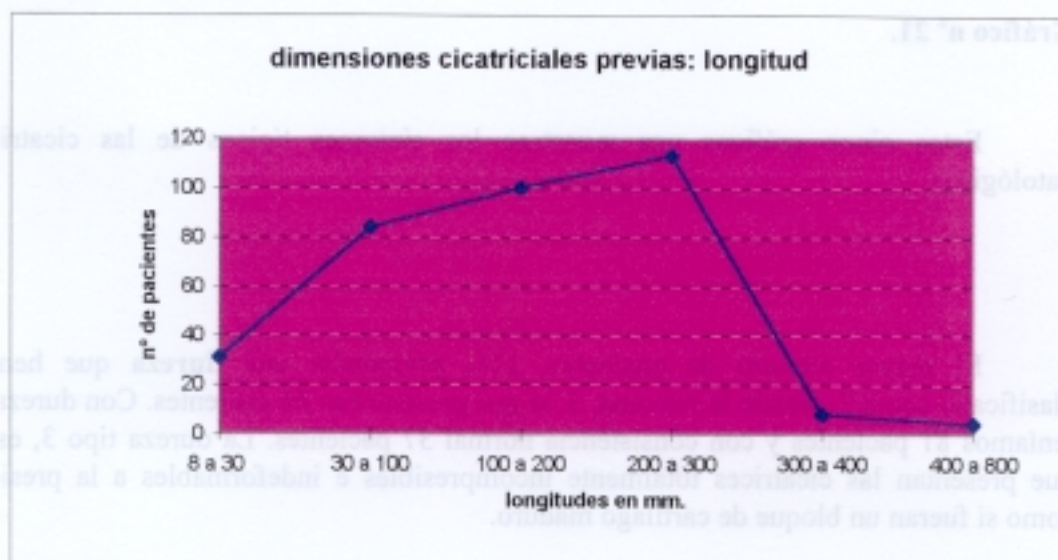


Gráfico nº 21.

Estos cinco gráficos nos muestran los síntomas típicos de las cicatrices patológicas.

El mayor número de pacientes, 114, presentaba una **dureza** que hemos clasificado como 2, siendo la máxima, 3, la que presentaban 66 pacientes. Con dureza 1, teníamos 81 pacientes y con consistencia normal 37 pacientes. La dureza tipo 3, es la que presentan las cicatrices totalmente incompresibles e indeformables a la presión, como si fueran un bloque de cartílago maduro.

El **prurito** se presentaba en 249 pacientes, frente a 43 que no lo presentaban.

La **hipertrofia**, que podemos equiparar a elevación sobre el plano de la piel, estaba presente en 271 pacientes, frente a 31 que no la presentaban.

El **dolor** apareció en 92 pacientes, en tanto que no lo sufrieron 147.

En cuanto a las **discromías**, 214 pacientes presentaban **eritema** y 73 **hipercromía**. Estas cifras se invierten en los gráficos relativos al control post-tratamiento, ya que el eritema es síntoma de actividad cicatrizal.

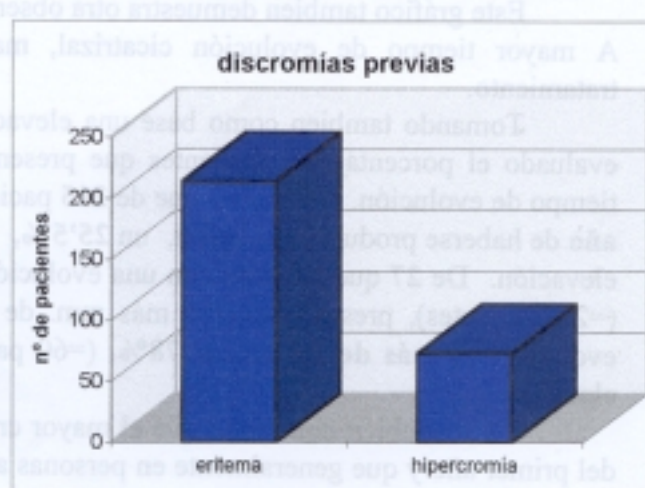
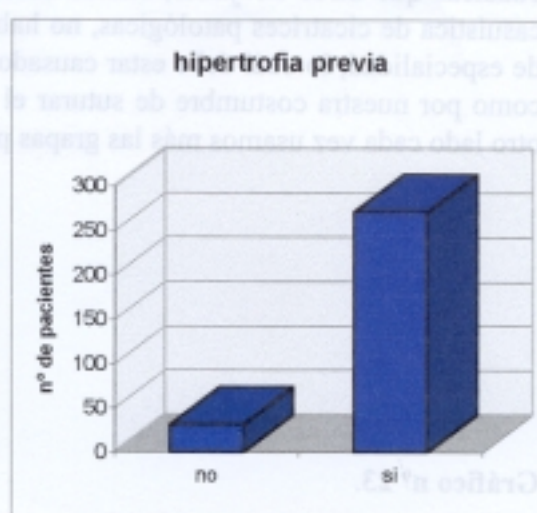
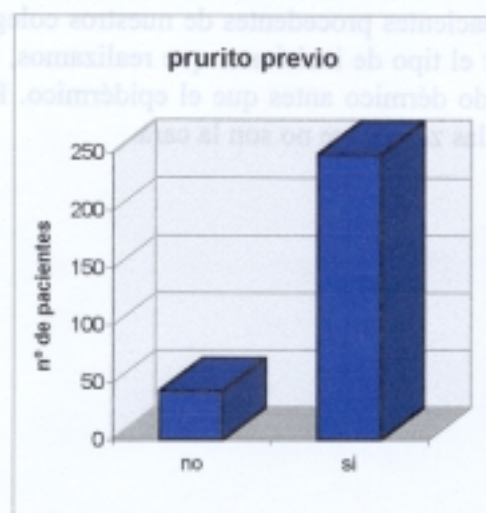
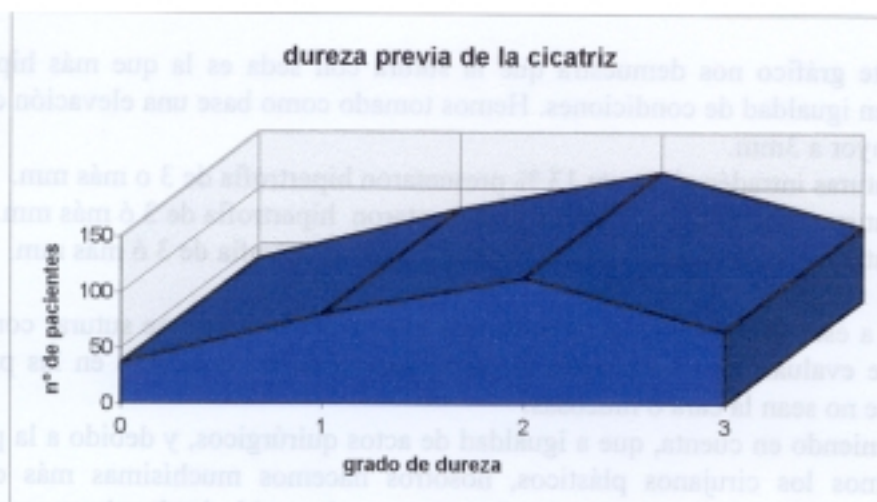


Gráfico nº 22.

Este gráfico nos demuestra que la sutura con seda es la que más hipertrofias provoca, en igualdad de condiciones. Hemos tomado como base una elevación cicatrizal igual ó mayor a 3mm.

- De 37 suturas intradérmicas, un 13 % presentaron hipertrofia de 3 o más mm.
- De 57 suturas con seda, un 33 % presentaron hipertrofia de 3 ó más mm.
- De 80 suturas con grapas, un 14 % presentaron hipertrofia de 3 ó más mm.

Si a ésto añadimos la gran economía de tiempo que supone suturar con grapas, habría que evaluar muy seriamente la conveniencia de otras suturas en las partes del cuerpo que no sean la cara ó mucosas.

Teniendo en cuenta, que a igualdad de actos quirúrgicos, y debido a la patología que tratamos los cirujanos plásticos, nosotros hacemos muchísimas más cicatrices cutáneas que otros cirujanos, hemos de remarcar el notable hecho de que en nuestra casuística de cicatrices patológicas, no había pacientes procedentes de nuestros colegas de especialidad, lo cuál debe estar causado por el tipo de incisiones que realizamos, así como por nuestra costumbre de suturar el tejido dérmico antes que el epidérmico. Por otro lado cada vez usamos más las grapas para las zonas que no son la cara.

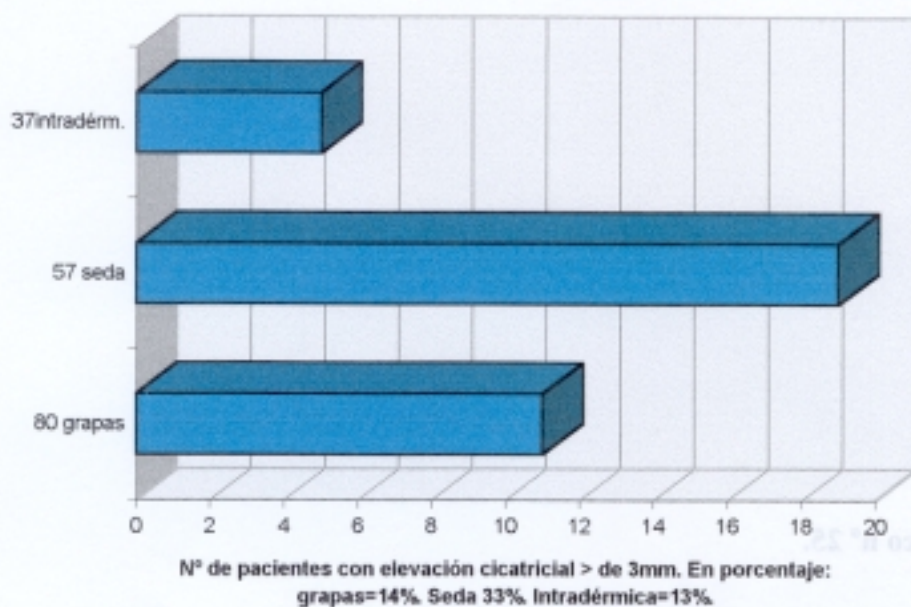
Gráfico nº 23.

Este gráfico tambien demuestra otra observación clínica largamente comentada : A mayor tiempo de evolución cicatrizal, mayor hipertrofia y mayor tiempo de tratamiento.

Tomando tambien como base una elevación cicatrizal de 3 ó más mm. hemos evaluado el porcentaje de pacientes que presentan esta hipertrofia con relación a su tiempo de evolución. Así vemos que de **215** pacientes que nos llegaron en **menos de un año** de haberse producido la lesión, un **25'5%**, (=55 pacientes) tenían 3 ó más mm. de elevación. De **27** que llegaron con una evolución de **entre uno y dos años**, un **85%**, (=23 pacientes), presentaban 3 ó más mm. de elevación. De **77** pacientes con una evolución de **más de 2 años**, el **78%**, (=60 pacientes) presentaban 3 ó más mm. de elevación.

Esto tambien demuestra que el mayor crecimiento cicatrizal se produce a partir del primer año y que generalmente en personas adultas, no aumenta mucho más a partir del segundo año, en que suele mantenerse más o menos estable. En los casos de niños y adolescentes, ya hemos dicho que es distinto, pudiendo crecer mucho una cicatriz a partir de la pubertad, cuando era normal hasta entonces. También se desarrollan más las cicatrices en las mujeres gestantes y en cualquier persona cuando engorda

Relación Tipo de Sutura-Hipertrofia cicatricial



Relación Tiempo de Evolución-Hipertrofia Cicatricial

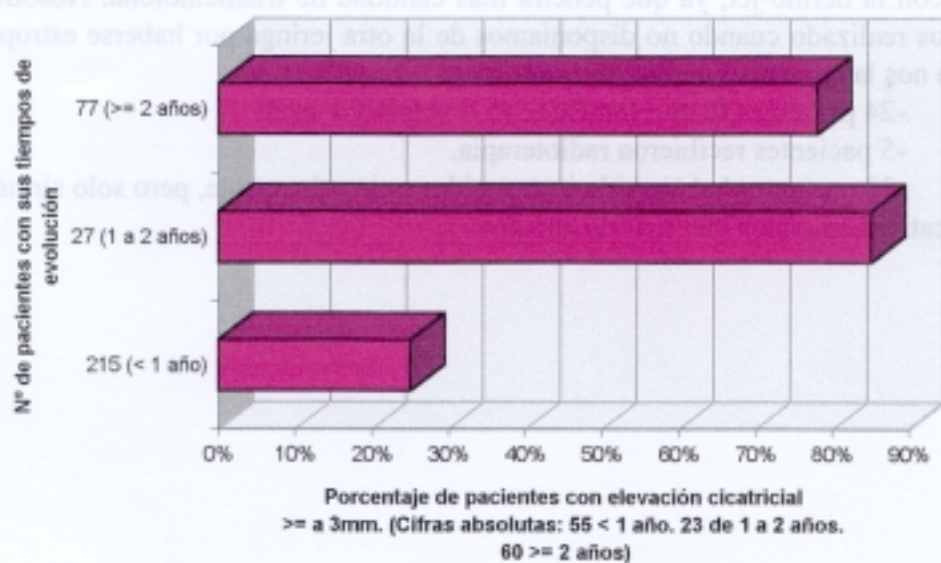


Gráfico n° 24.

Este gráfico nos muestra que la mayoría de nuestros pacientes no habían recibido ningún otro tratamiento antes del nuestro.

194 no habían recibido tratamiento previo y 69 sí lo habían recibido.

Gráfico n° 25.

De los 69 que recibieron tratamiento previo, 12 fueron compresiones.

-7 pacientes recibieron infiltraciones con dermo-jet, pero no continuaron el tratamiento ó éste fué incompleto al no realizarse simultaneamente la preceptiva compresión cicatricial.

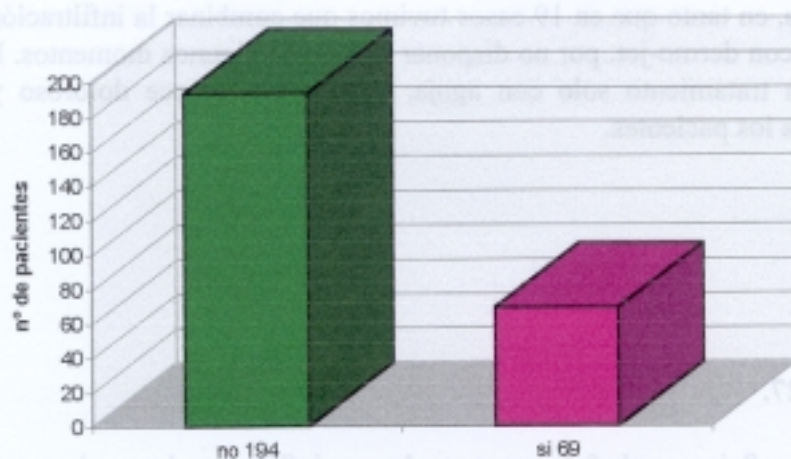
-22 recibieron infiltraciones con aguja, que al ser dolorosas, los pacientes soportan muy mal e interrumpen el tratamiento, aunque de hacerse, es aún más eficaz que con la dermo-jet, ya que penetra más cantidad de triamcinolona. Nosotros solo lo hemos realizado cuando no disponíamos de la otra jeringa por haberse estropeado y en tanto nos la reparaban ó comprábamos otra.

-24 pacientes fueron tratados con diversas pomadas.

-5 pacientes recibieron radioterapia.

-23 pacientes habían sido intervenidos quirurgicamente, pero solo sirvió para que la cicatriz aumentara aún más de tamaño.

Tratamientos previos ajenos a nosotros



Tipo de tratamiento previo

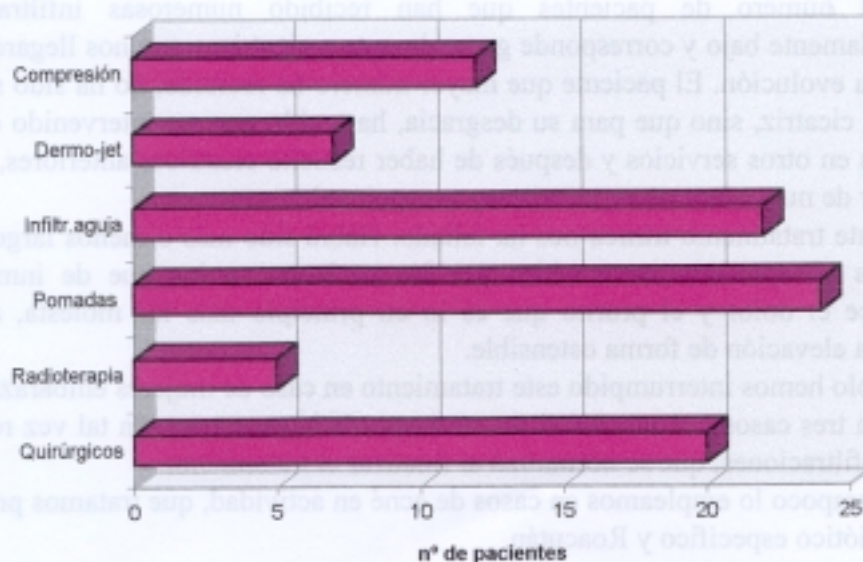


Gráfico n° 26.

Comenzamos aquí con la descripción de nuestros tratamientos.

Hemos realizado tratamiento con infiltraciones de **triamcinolona** mediante la jeringa dermo-jet, en **251** casos. Hemos realizado tratamiento con lámina de **silastic** en **107** casos.

En este gráfico reflejamos, que el tratamiento solo con la dermo-jet, lo aplicamos en 232 casos, en tanto que en 19 casos tuvimos que combinar la infiltración con aguja y la realizada con dermo-jet, por no disponer de ésta en algunos momentos. Nunca hemos realizado un tratamiento solo con aguja, ya que nos parece doloroso y hace sufrir inutilmente a los pacientes.

Gráfico n° 27.

Aquí reflejamos el n° de veces que hemos infiltrado a los pacientes.

La mayoría, 103 pacientes solo recibieron entre una y cuatro infiltraciones, de la siguiente manera : 1 infiltración = 31 pacientes. Fué suficiente.

2 infiltraciones = 27 pacientes.

3 infiltraciones = 23 pacientes.

4 infiltraciones = 22 pacientes.

Entre 5 y 9 infiltraciones, recibieron 66 pacientes y entre 10 y 14 infiltraciones 34 pacientes.

El número de pacientes que han recibido numerosas infiltraciones es afortunadamente bajo y corresponde generalmente a cicatrices que nos llegaron con una muy larga evolución. El paciente que mayor número ha recibido, no ha sido siempre en la misma cicatriz, sino que para su desgracia, ha tenido que ser intervenido en muchas ocasiones en otros servicios y después de haber resuelto cicatrices anteriores, había que comenzar de nuevo con otras, es un caso excepcional.

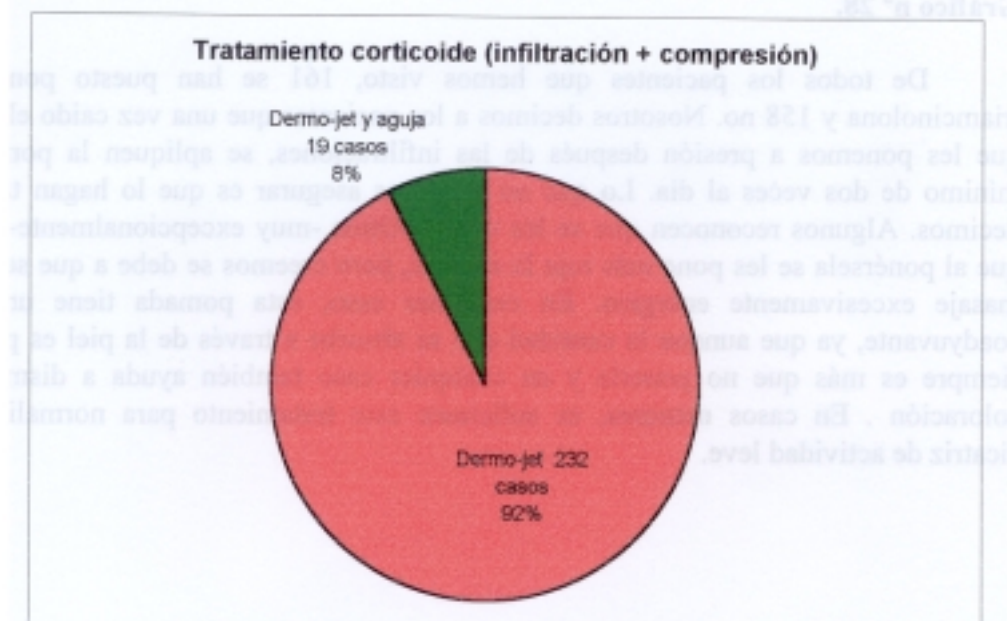
Este tratamiento **nunca** nos ha fallado. Habrá sido más o menos largo, pero sus resultados siempre son reconocidos por los pacientes, a los que de inmediato les desaparece el dolor y el prurito que es lo en principio más les molesta, a parte de bajarles la elevación de forma ostensible.

Solo hemos interrumpido este tratamiento en caso de mujeres embarazadas.

En tres casos nos reseñaron un aumento de la menstruación tal vez relacionado con las infiltraciones, que se normalizó al finalizar el tratamiento.

Tampoco lo empleamos en casos de acné en actividad, que tratamos previamente con antibiótico específico y Roacután.

Tratamiento corticoide (infiltración + compresión)



Nº de infiltraciones con dermo-jet

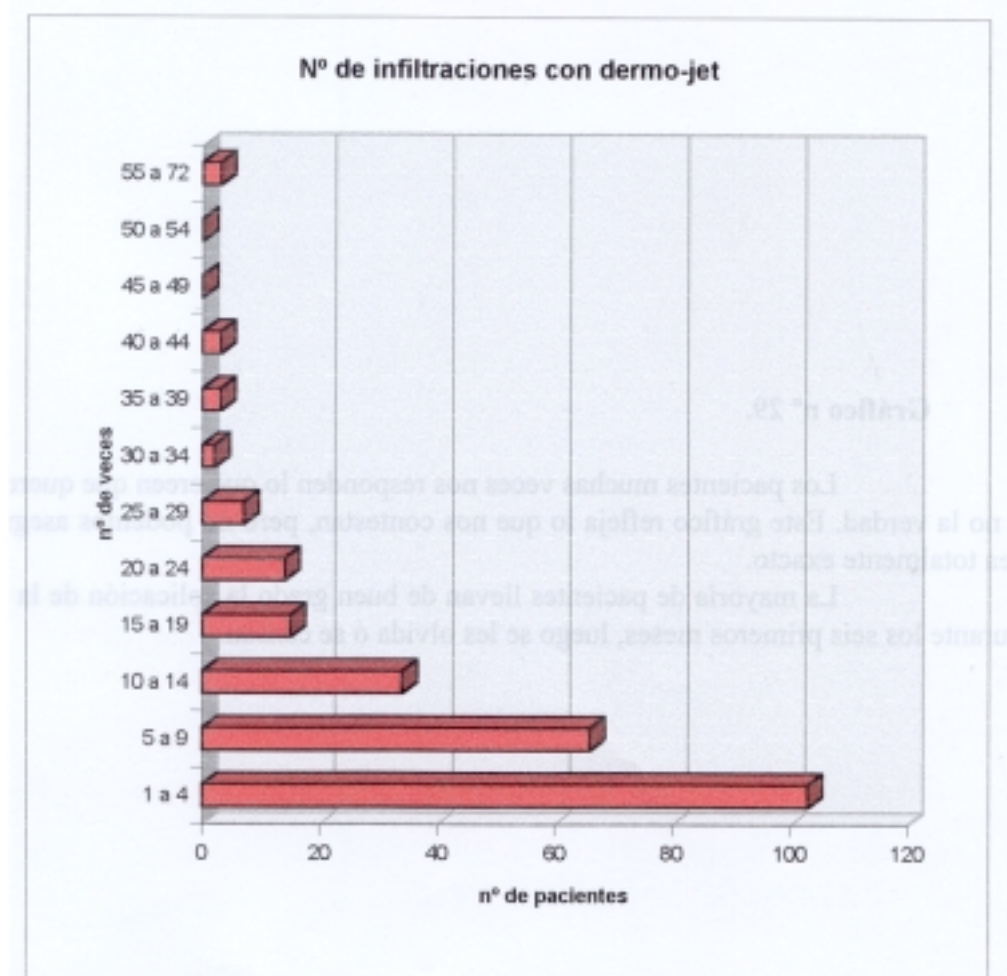


Gráfico nº 28.

De todos los pacientes que hemos visto, 161 se han puesto pomada de triamcinolona y 158 no. Nosotros decimos a los pacientes que una vez caído el apósito que les ponemos a presión después de las infiltraciones, se apliquen la pomada un mínimo de dos veces al día. Lo que no podemos asegurar es que lo hagan tal como decimos. Algunos reconocen que se les olvida. Otros -muy excepcionalmente-, alegan que al ponérsela se les pone más roja la cicatriz, pero creemos se debe a que se dan un masaje excesivamente enérgico. En cualquier caso, esta pomada tiene un efecto coadyuvante, ya que aunque la cantidad que se absorbe a través de la piel es pequeña, siempre es más que no ponerla y en cualquier caso también ayuda a disminuir la coloración. En casos menores, es suficiente este tratamiento para normalizar una cicatriz de actividad leve.

Gráfico nº 29.

Los pacientes muchas veces nos responden lo que creen que queremos oír y no la verdad. Este gráfico refleja lo que nos contestan, pero no podemos asegurar que sea totalmente exacto.

La mayoría de pacientes llevan de buen grado la aplicación de la pomada durante los seis primeros meses, luego se les olvida ó se cansan.

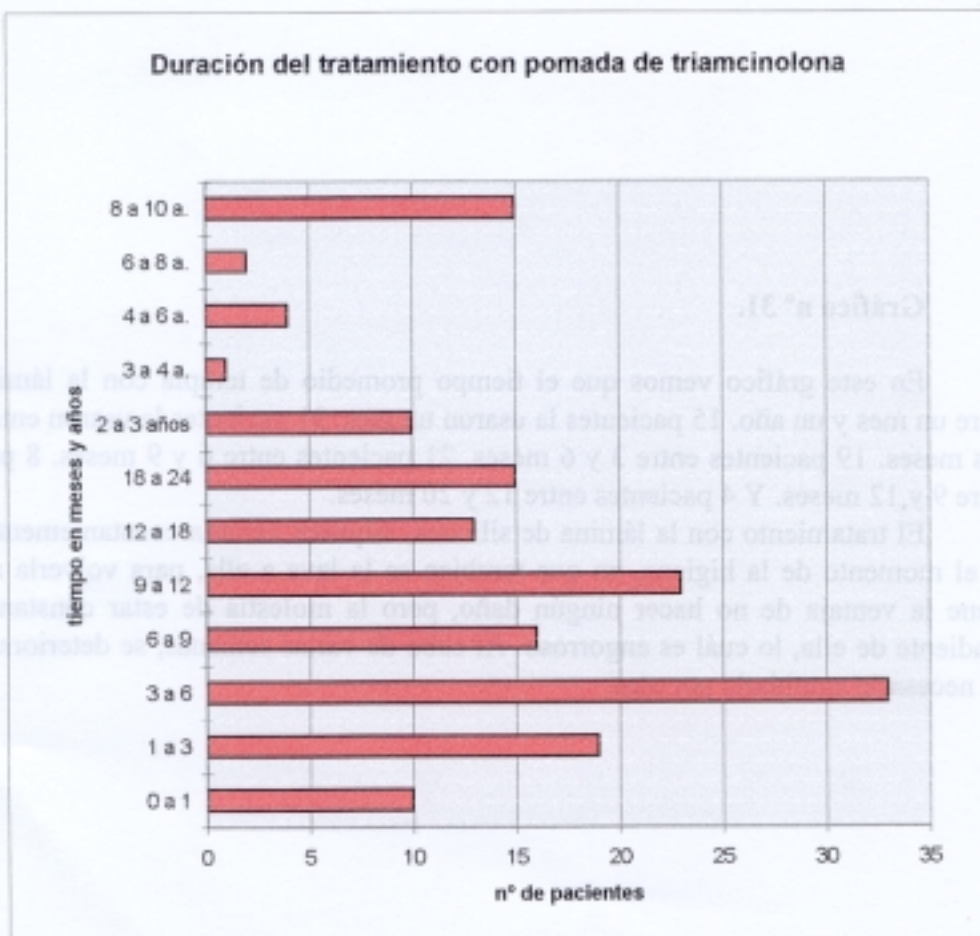
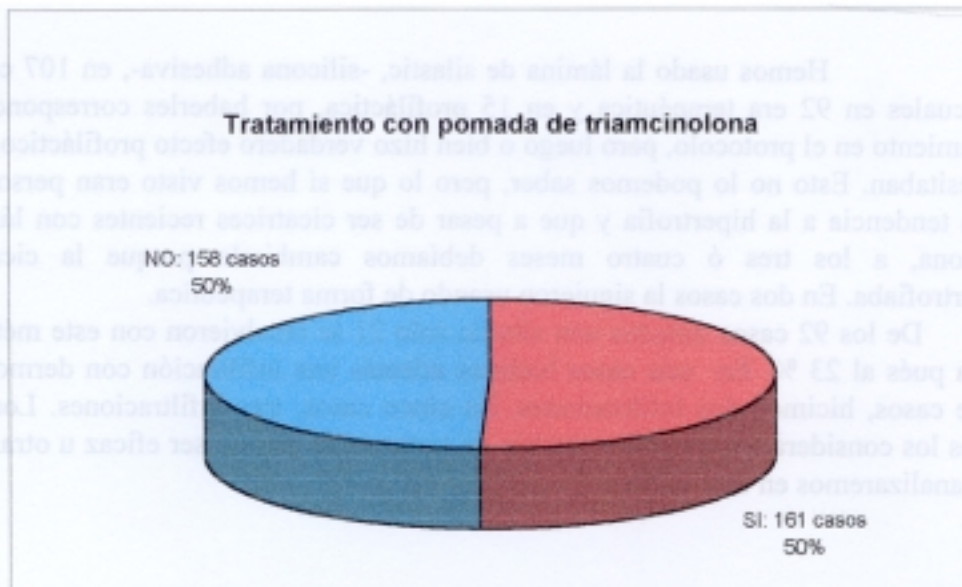


Gráfico nº 30.

Hemos usado la lámina de silastic, -silicona adhesiva-, en 107 casos, de los cuales en 92 era terapéutica y en 15 profiláctica, por haberles correspondido ese tratamiento en el protocolo, pero luego o bien hizo verdadero efecto profiláctico, o no la necesitaban. Esto no lo podemos saber, pero lo que sí hemos visto eran personas con gran tendencia a la hipertrofia y que a pesar de ser cicatrices recientes con lámina de silicona, a los tres ó cuatro meses debíamos cambiarla porque la cicatriz se hipertrofiaba. En dos casos la siguieron usando de forma terapéutica.

De los 92 casos tratados con silastic solo 21 se resolvieron con este método, no llega pues al 23 %. En seis casos hicimos además una infiltración con dermo-jet. En trece casos, hicimos dos infiltraciones. En cinco casos, tres infiltraciones. Los demás casos los consideramos ya como cambio de tratamiento por no ser eficaz u otras causas que analizaremos en otro gráfico.

Gráfico nº 31.

En este gráfico vemos que el tiempo promedio de terapia con la lámina, está entre un mes y un año. 15 pacientes la usaron un mes. 31 pacientes la usaron entre uno y tres meses. 19 pacientes entre 3 y 6 meses. 21 pacientes entre 6 y 9 meses. 8 pacientes entre 9 y 12 meses. Y 4 pacientes entre 12 y 20 meses.

El tratamiento con la lámina de silicona, requiere llevarla constantemente, salvo en el momento de la higiene, en que también se la lava a ella, para volverla a poner. Tiene la ventaja de no hacer ningún daño, pero la molestia de estar constantemente pendiente de ella, lo cuál es engorroso. Al cabo de varias semanas, se deteriora y suele ser necesario cambiarla por otra.

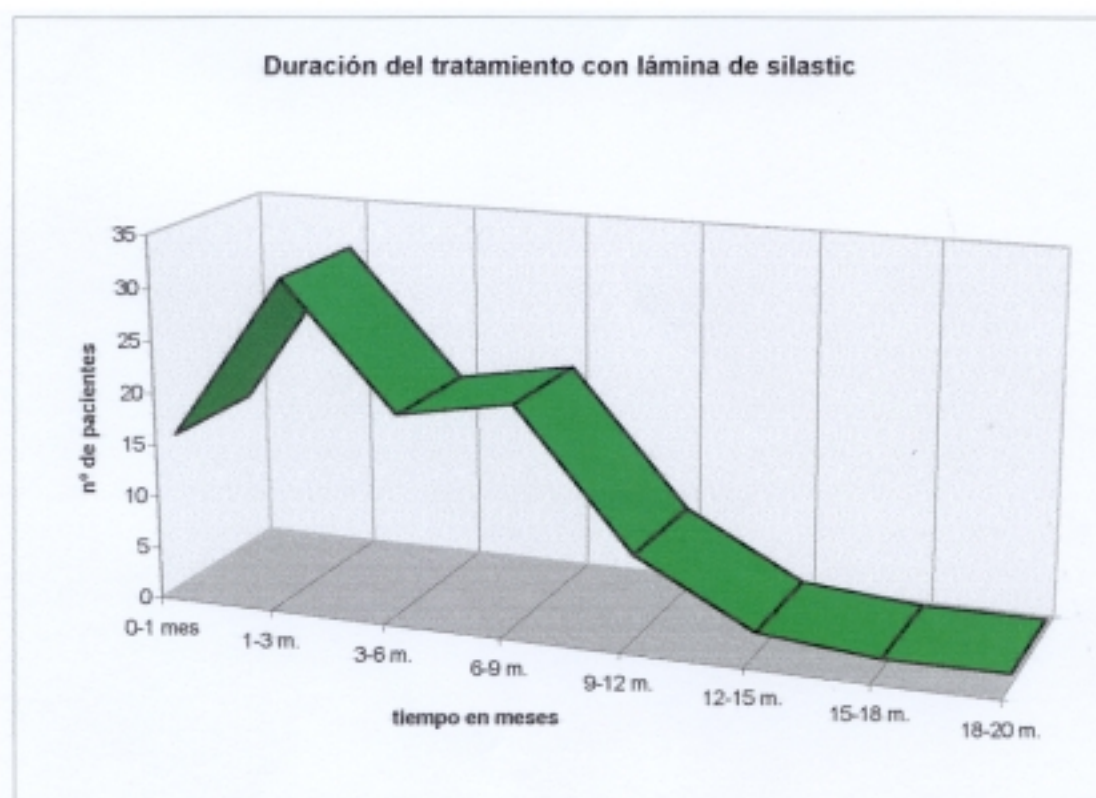


Gráfico n° 32.

De los 94 casos en que se usó la lámina de silastic como terapéutica, hubo de interrumpirse el tratamiento en 58 casos (61'7 %), por las causas que muestra este gráfico.

En la mayoría de los casos como se vé, era porque o no hacía más efecto después de una ayuda inicial, ó porque no era eficaz en absoluto.

En otros casos, las causas fueron intolerancia de una u otra forma a la silicona o al esparadrapo ó porque producía prurito.

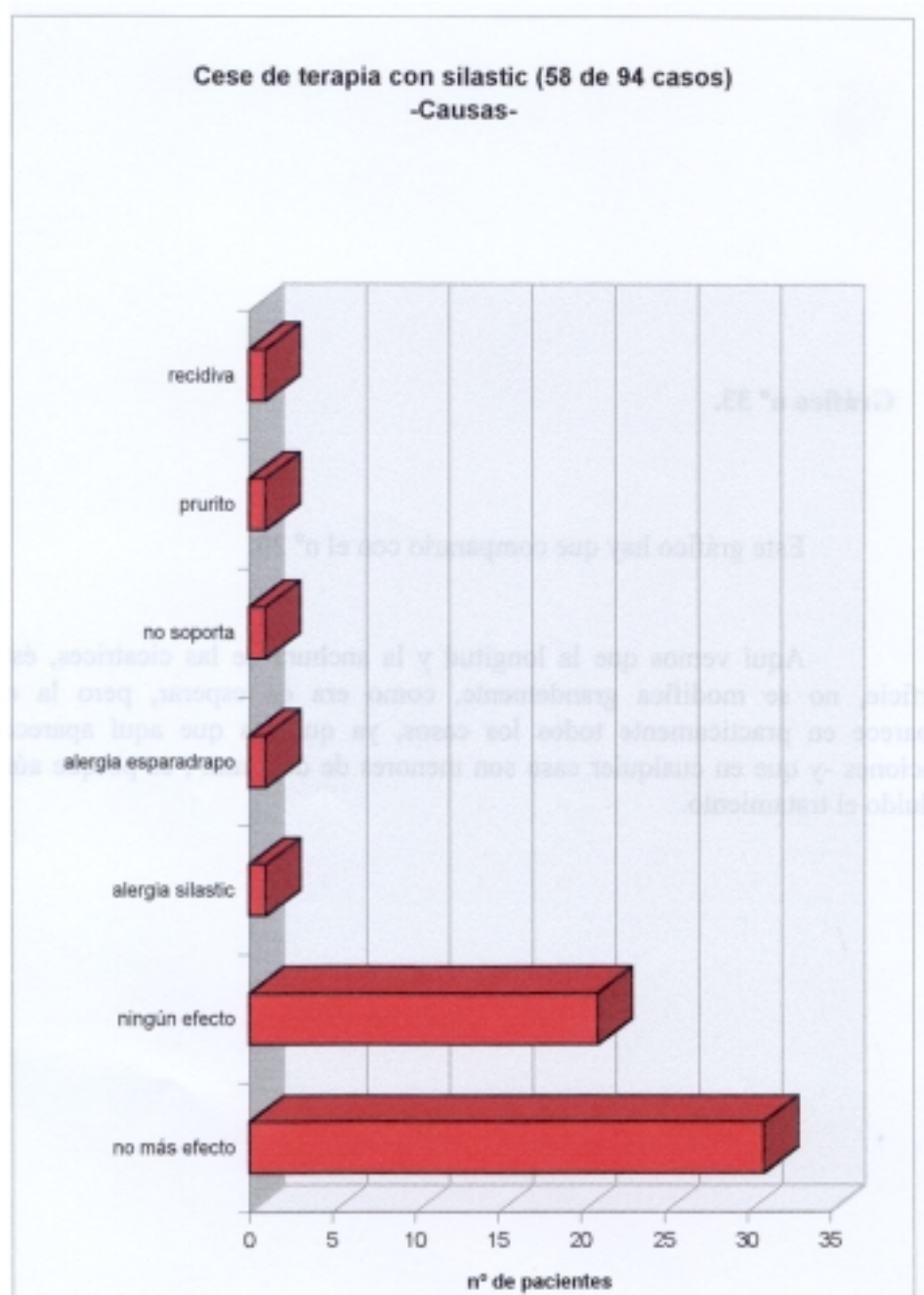


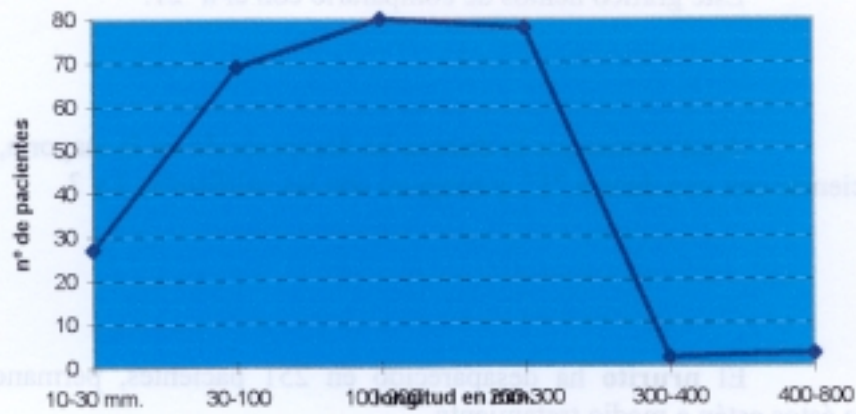
Gráfico n° 33.

Este gráfico hay que compararlo con el n° 20.

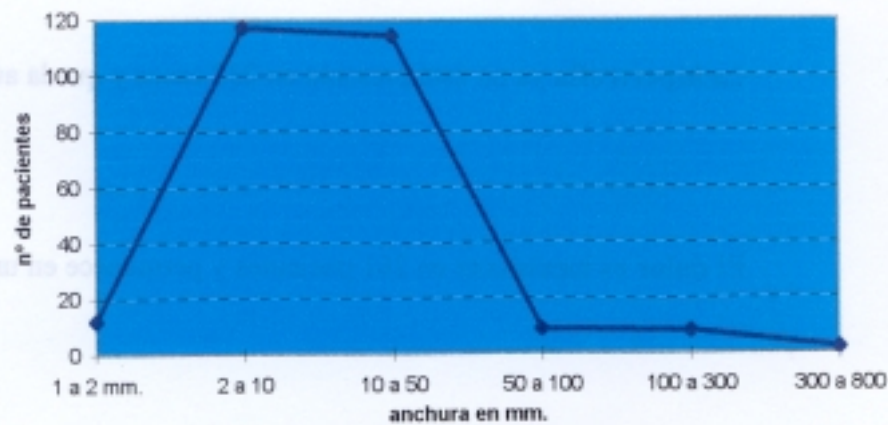
Aquí vemos que la longitud y la anchura de las cicatrices, ésto es, su superficie, no se modifica grandemente, como era de esperar, pero la elevación desaparece en practicamente todos los casos, ya que los que aquí aparecen como elevaciones -y que en cualquier caso son menores de dos mm.-, es porque aún no han concluido el tratamiento.



Dimensiones cicatriciales finales: LONGITUD



Dimensiones cicatriciales finales: ANCHURA



Dimensiones cicatriciales finales: ELEVACIÓN

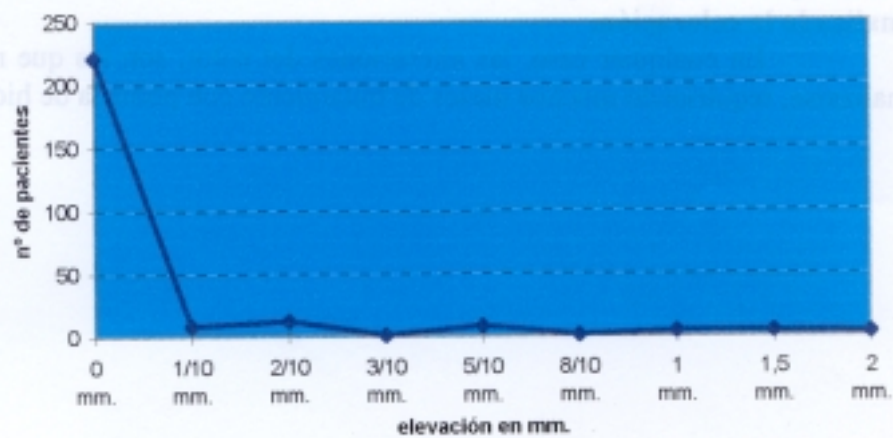


Gráfico nº 34.

Este gráfico hemos de compararlo con el nº 21.

Aquí vemos que la **dureza** ha desaparecido en la mayoría, quedando solo 20 pacientes con una dureza "1", y ninguno con las calificadas 2 y 3.

El **prurito** ha desaparecido en 251 pacientes, permaneciendo en 11, aunque éstos están a medio tratamiento.

La **hipertrofia** ya no está presente en 237 casos y queda aún en 23 casos.

El **dolor** es inexistente en 261 pacientes y permanece en uno.

La **discromía** se ha invertido en relación a la situación previa y ahora hay 76 pacientes con eritema y 89 con hipercromía, en total 165 discromías, frente a las 287 discromías previas (= 73 hipercromías y 214 eritemas). El resto, ésto es **122**, han **normalizado la coloración**.

En cualquier caso, las alteraciones del color, son las que más tardan en normalizarse, requiriendo muchos meses de tratamiento con pomada de hidroquinona.

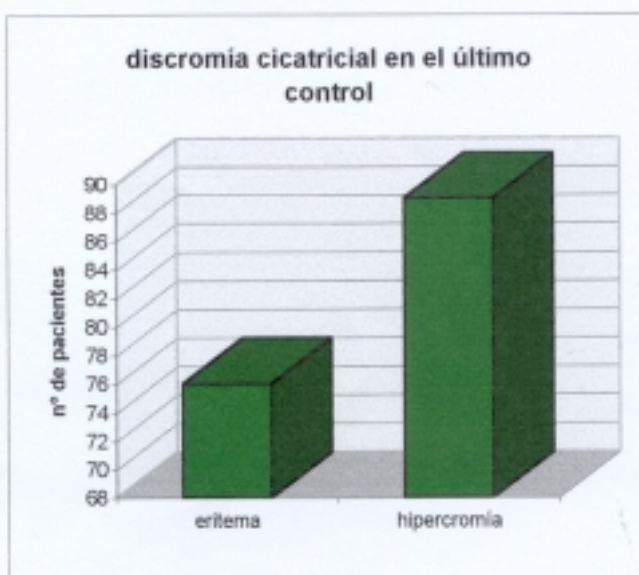
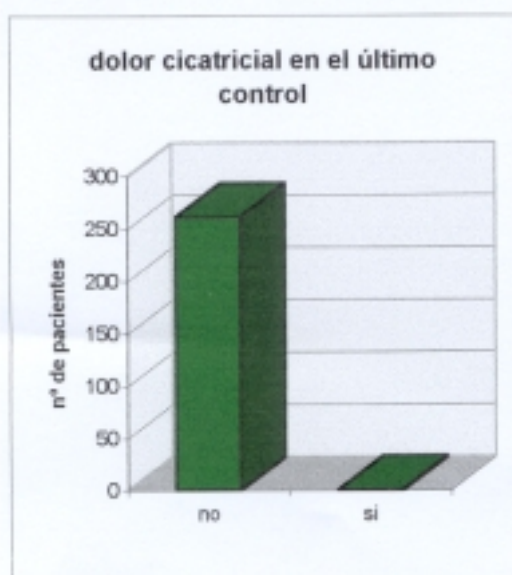
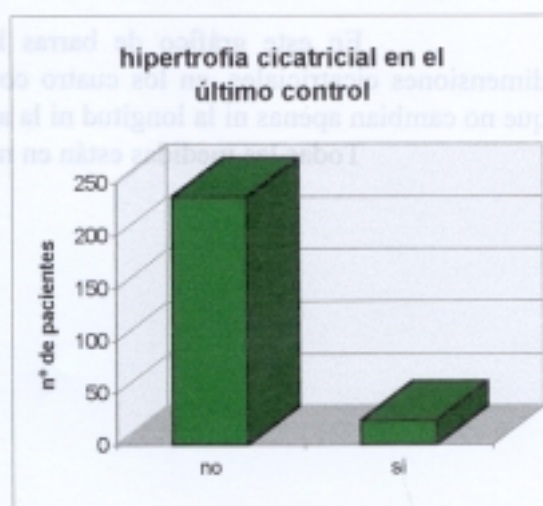
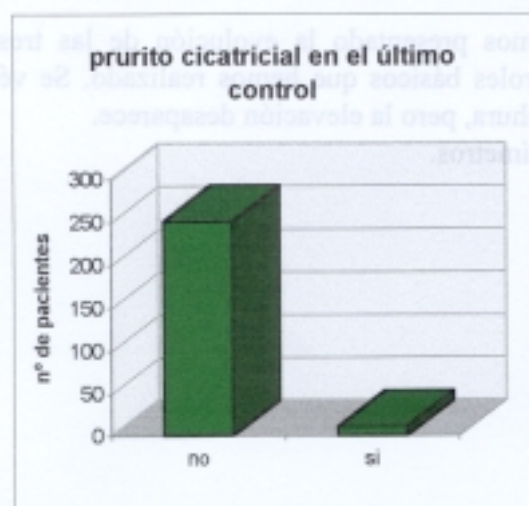
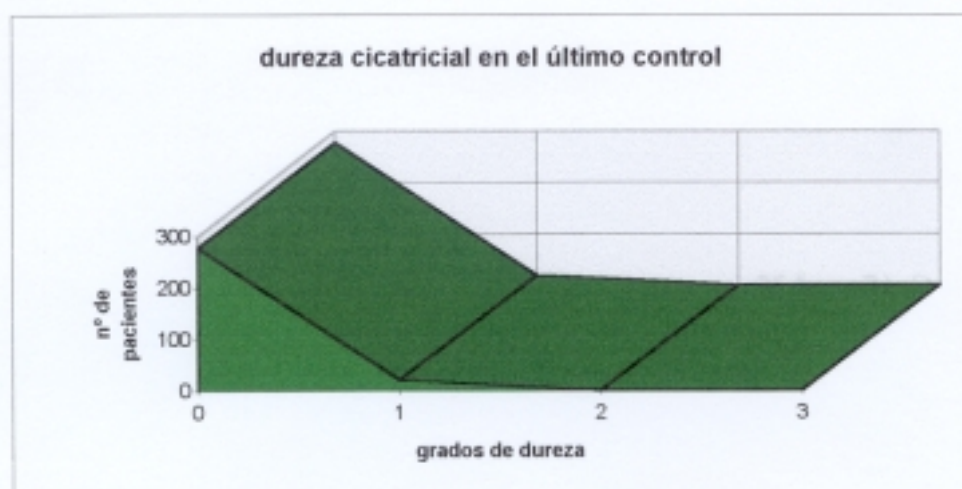


Gráfico nº 35.

En este gráfico de barras hemos presentado la evolución de las tres dimensiones cicatriciales, en los cuatro controles básicos que hemos realizado. Se vé que no cambian apenas ni la longitud ni la anchura, pero la elevación desaparece.

Todas las medidas están en milímetros.

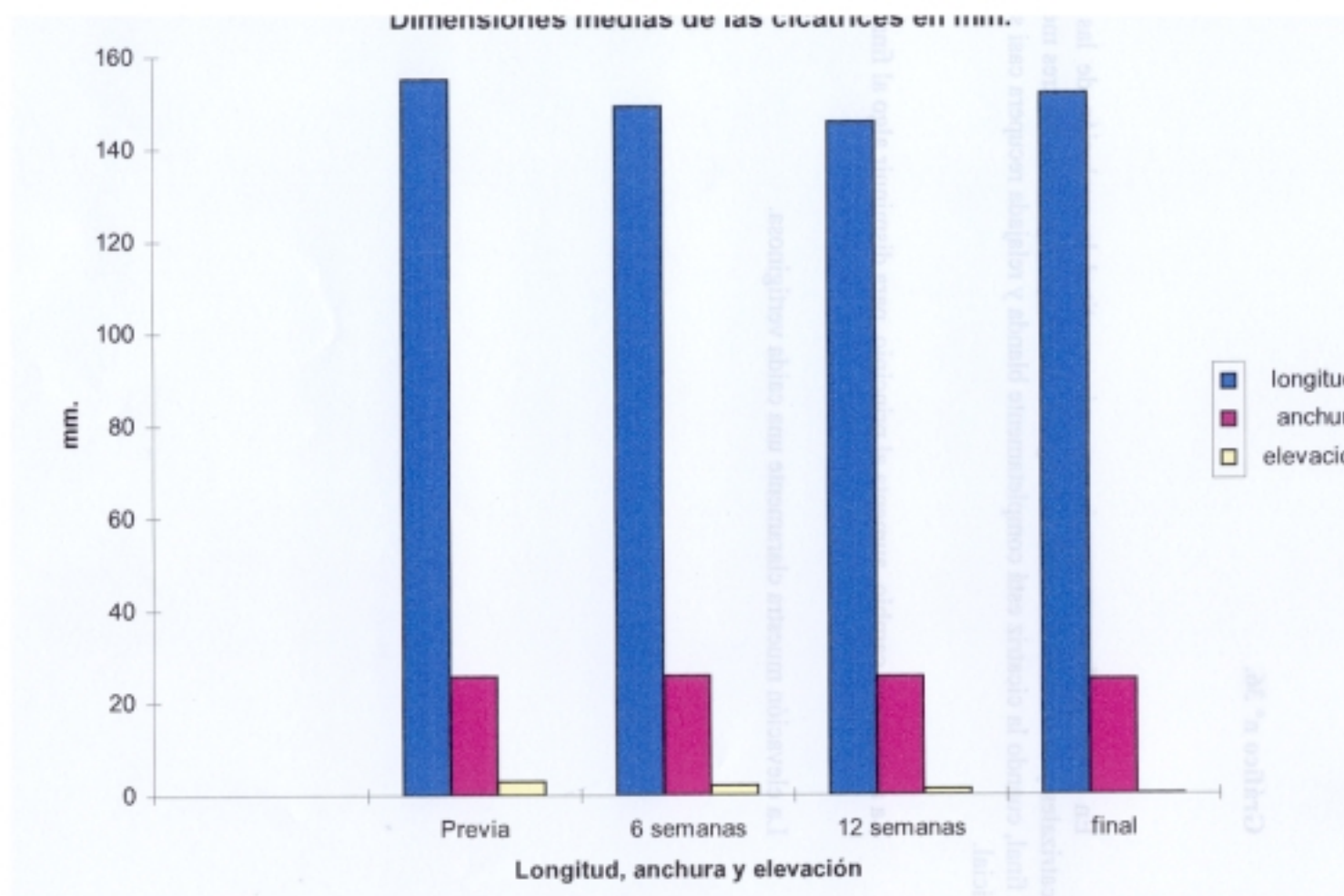


Gráfico 35

Gráfico nº 36.

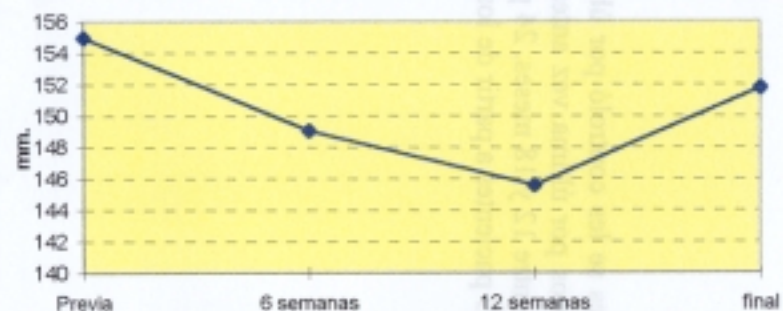
En estos gráficos se aprecia con más exactitud la evolución de las medidas cicatrizales y se ve también como la longitud, disminuye algo hacia los tres meses, pero al final, cuando la cicatriz está completamente blanda y relajada recupera casi su tamaño inicial.

La anchura en cambio, aumenta al principio, para disminuir algo al final.

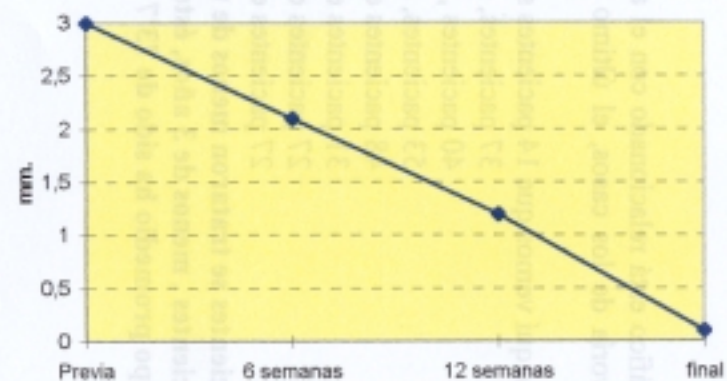
La elevación muestra claramente una caída vertiginosa.

	Longitud	Anchura	Elevación
Previa	155	25,7	3
6 semanas	149,1	25,8	2,1
12 semanas	145,6	25,5	1,2
final	151,8	25	0,1

evolución media de la LONGITUD cicatricial



evolución media de la ELEVACIÓN cicatricial



evolución media de la ANCHURA cicatricial

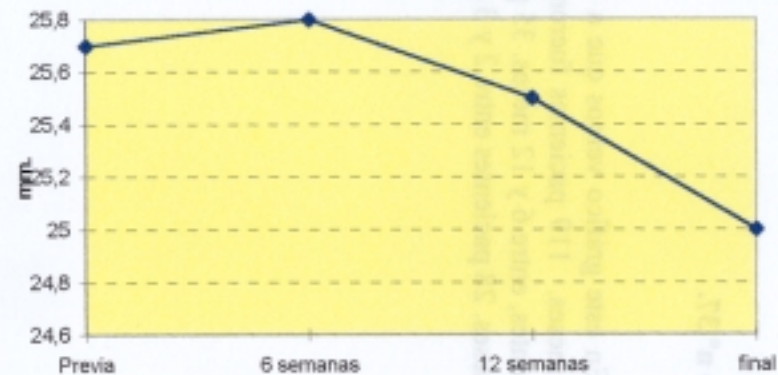


Gráfico 36

Gráfico nº 37.

En este gráfico vemos que a 7 pacientes se les controló por última vez antes de los 4 meses. 119 pacientes fueron controlados por última vez antes de seis meses. 56 pacientes, entre 6 y 12 meses. 35 pacientes entre 12 y 18 meses. 24 pacientes entre 18 y 24 meses. 28 pacientes entre 2 y 3 años. Y 29 pacientes a partir de los 3 años.

Gráfico nº 38.

Este gráfico está relacionado con el anterior, pero los tiempos son menores, ya que en la mayoría de los casos, el último control es posterior a la finalización del tratamiento.

Aquí vemos que 14 pacientes se trataron solo un mes.

37 pacientes, entre 1 y 3 meses.

40 pacientes , entre 3 y 6 meses

53 pacientes, entre 6 y 12 meses

48 pacientes entre 12 y 18 meses

31 pacientes entre 18 y 24 meses

27 pacientes entre 2 y 3 años

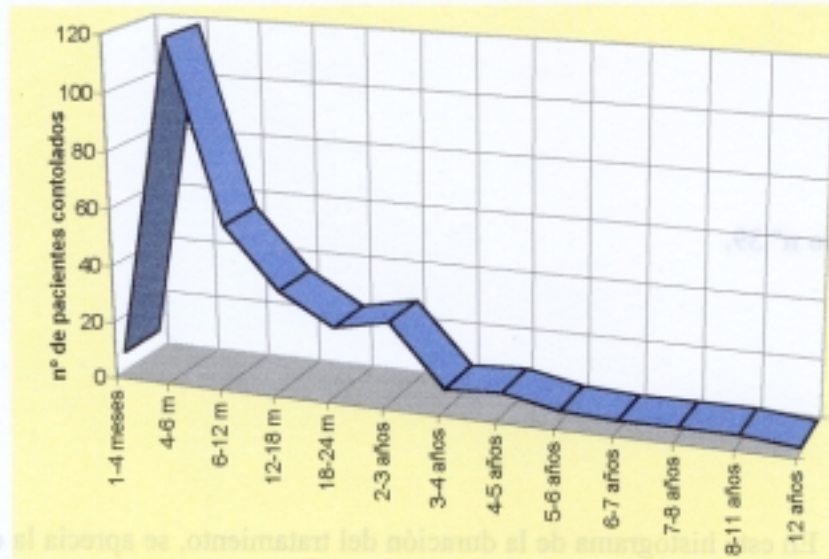
27 pacientes entre 3 y 11 años.

144 pacientes se trataron menos de un año, ésto es, un 52 % de los pacientes.

250 pacientes , menos de 3 años, ésto es, un 90 % de los pacientes.

El tiempo promedio ha sido de 73'7 semanas ó lo que es igual, 17 meses.

Tiempo al que se realizó el último control



Duración del tratamiento en meses y años

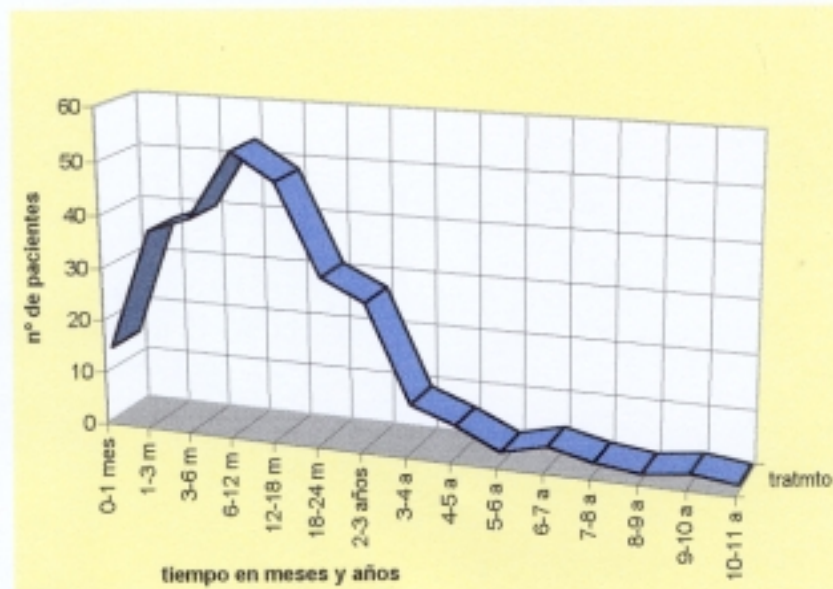


Gráfico n° 39.

En este histograma de la duración del tratamiento, se aprecia la curva ascendente del porcentaje acumulado de pacientes, según se llega al final de los tratamientos.

En abscisas, la primera columna se refiere al tiempo entre 0 y 50 semanas, la 2ª entre 50 y 100 semanas y así sucesivamente. Así vemos que 140 pacientes concluyeron el tratamiento entre 0 y 50 semanas, 75 entre 50 y 100, etc. etc.

El 100 % de los pacientes terminan el tratamiento a las 600 semanas, ésto es a los 11 años.

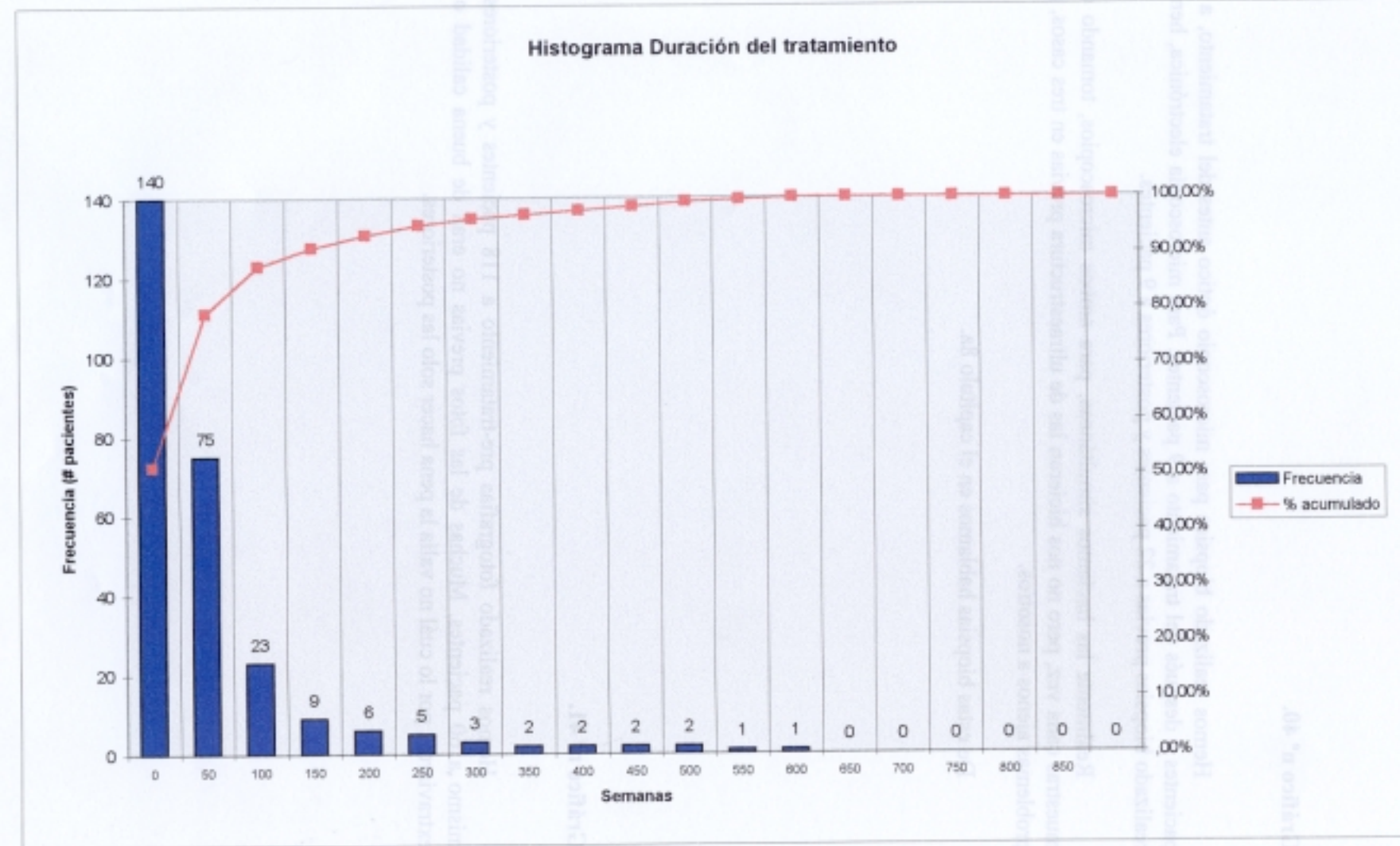


Gráfico 39

Gráfico nº 40.

Hemos realizado biopsias para microscopio óptico antes del tratamiento, a 25 pacientes y después del tratamiento a 9 pacientes. Para microscopía electrónica, hemos realizado biopsias previas a 22 pacientes y posteriores a 9 pacientes.

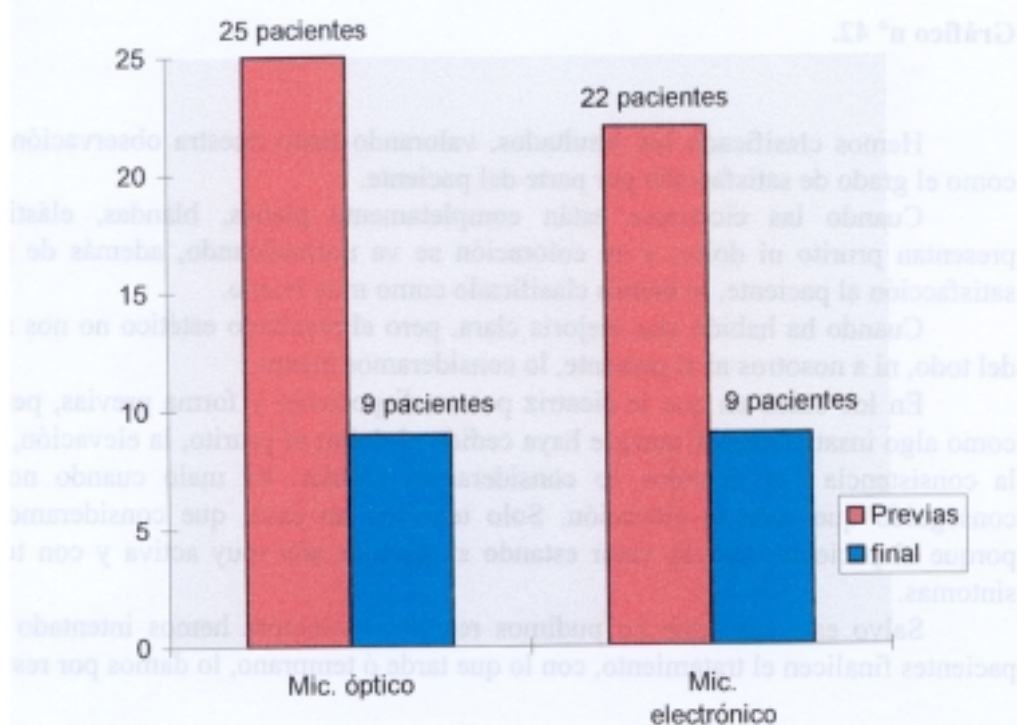
Realmente las hacíamos simultáneas, para ambos microscopios, tomando dos muestras cada vez, pero no nos hicieron las de ultraestructura previas en tres casos, por problemas ajenos a nosotros.

De estas biopsias hablamos en el capítulo 8a.

Gráfico nº 41.

Hemos realizado fotografías pre-tratamiento a 118 pacientes y posteriores al mismo a 60 pacientes. Muchas de las fotos previas no eran de buena calidad o se extraviaron, por lo cuál no valía la pena hacer solo las posteriores.

Biopsias realizadas a pacientes



realización de fotos

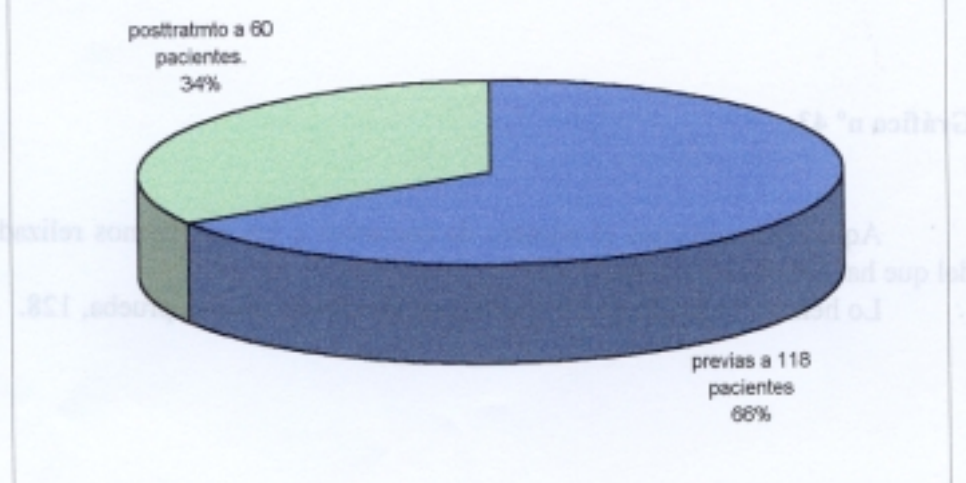


Gráfico n° 42.

Hemos clasificado los resultados, valorando tanto nuestra observación clínica, como el grado de satisfacción por parte del paciente.

Cuando las cicatrices están completamente planas, blandas, elásticas, no presentan prurito ni dolor, y su coloración se va normalizando, además de producir satisfacción al paciente, lo hemos clasificado como muy bueno.

Cuando ha habido una mejoría clara, pero el resultado estético no nos satisface del todo, ni a nosotros ni al paciente, lo consideramos bueno.

En los casos en que la cicatriz por su disposición y forma previas, permanece como algo insatisfactorio, aunque haya cedido el dolor, el prurito, la elevación, pero no la consistencia ni el color, lo consideramos regular. Es malo cuando no hemos conseguido que ceda la elevación. Solo tenemos un caso, que consideramos malo, porque el paciente dejó de venir estando su cicatriz aún muy activa y con todos los síntomas.

Salvo este caso que no pudimos recuperar, siempre hemos intentado que los pacientes finalicen el tratamiento, con lo que tarde ó temprano, lo damos por resuelto.

Gráfico n° 43.

Aquí representamos el número de pacientes a los que hemos realizado el HLA, del que hablamos en el capítulo 8b.

Lo hemos realizado en 191 pacientes, quedando sin esta prueba, 128.

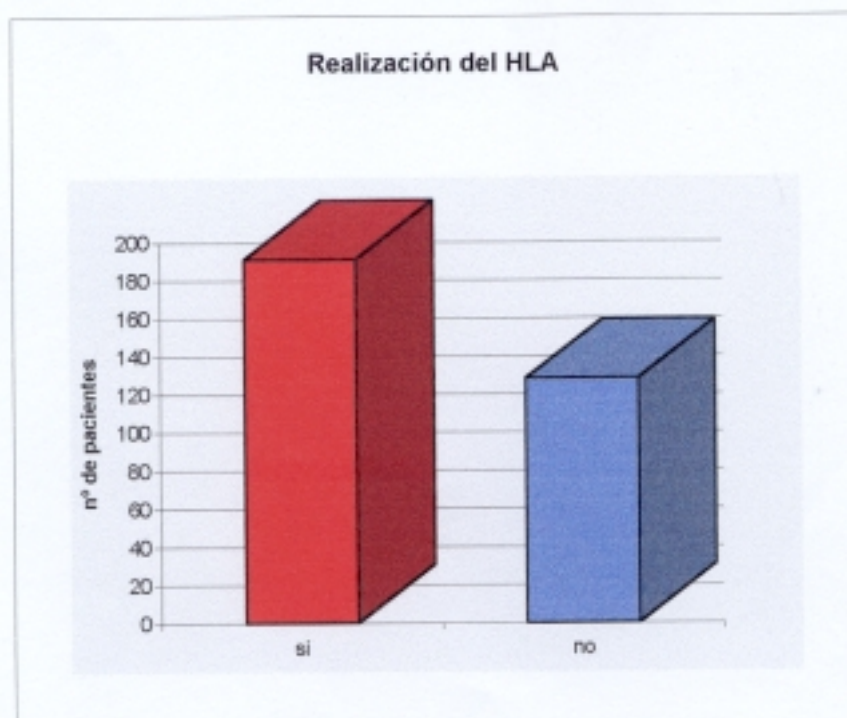
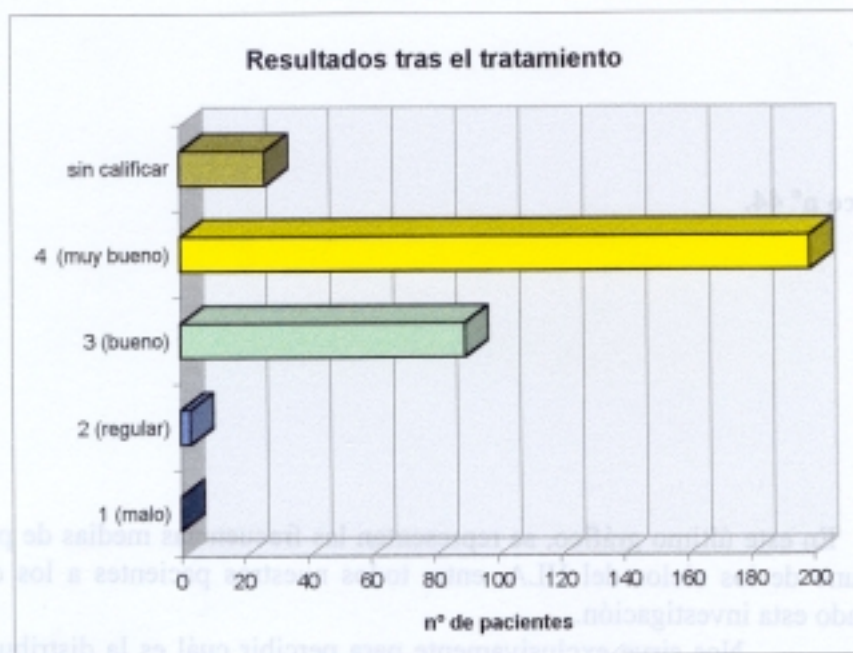


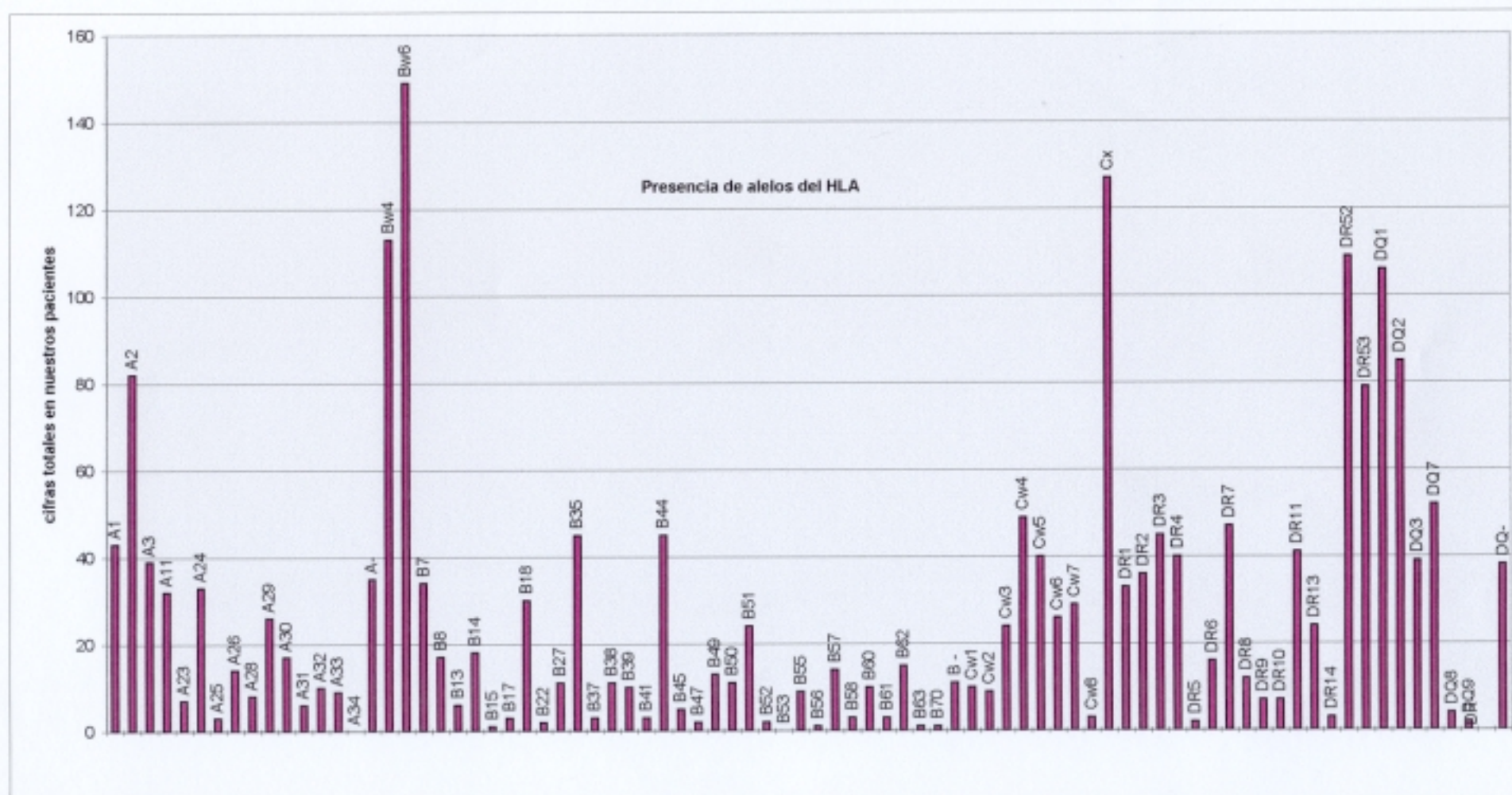
Gráfico n° 44.

En este último gráfico, se representan las frecuencias medias de presentación de cada uno de los alelos del HLA, entre todos nuestros pacientes a los que les hemos realizado esta investigación.

Nos sirve exclusivamente para percibir cuál es la distribución media de estos alelos y en cualquier caso, para saber cuáles no se dan entre nuestros pacientes.



Gráfico 44



TEMA 9

RESULTADOS

Hay cuatro apartados principales en este trabajo, que han sido el objetivo del mismo :

- a) El estudio ultraestructural de las cicatrices hipertróficas antes y después del tratamiento.
- b) El estudio del HLA en diversos grupos de nuestros pacientes para conocer si existe una causalidad genética en la aparición de estas hipertrofias.
- c) Las observaciones realizadas en la raza gitana, que no presenta queloides.
- d) La valoración del protocolo realizado a nuestros 320 pacientes, tanto en sus condiciones previas, como en los resultados del tratamiento.

a) En cuanto al **estudio ultraestructural**, hemos comprobado con claridad, que en las biopsias previas al tratamiento, existe un aumento importante del Retículo Endoplásmico Rugoso en los fibroblastos de las cicatrices hipertróficas y queloides, que aparece ensanchado, muy rico en ribosomas productores de procolágeno y miofilamentos de actina ; y en el espacio extracelular, abundantes fibrillas colágenas dispuestas en todas las direcciones espaciales. Las mitocondrias son claramente visibles en la mayoría de los casos.

De 19 biopsias realizadas en cicatrices **sin ningún tratamiento**, el R.E.R. aparece aumentado en mayor ó menor grado en 16 casos. En tres aparece normal.

El núcleo está aumentado en ocho casos, apareciendo en uno de ellos un nucleolo patente; es normal en seis casos, y en tres casos presenta disminución de heterocromatina. En uno de los casos no es valorable. La matriz celular aparece normal en todos los casos.

Aparecen mastocitos en dos de los casos y en un caso, aumento de lisosomas.

En las biopsias **posteriores al tratamiento**, (8 con tratamiento finalizado, uno con tratamiento a medias y otro con buena cicatriz, considerada como final de tratamiento), encontramos un R.E.R. normal en siete casos, y levemente aumentado en tres casos.

El núcleo aparece normal en todos los casos en que ha finalizado el tratamiento, y levemente aumentado en el que tenía el tratamiento a medias. La matriz celular es normal en todos los casos.

Aparecen lisosomas en dos de los casos.

b) En el estudio del HLA, realizado a 193 pacientes, (algunos ya no han podido ser incluidos en este trabajo, por recibir demasiado tarde los resultados), hemos podido establecer mediante el análisis estadístico oportuno y la valoración mediante el chi cuadrado, que *entre las personas con tendencia a queloides e hipertrofias cicatrizales, aumenta* la presencia de los alelos **CW4, B35** y en menor cuantía el **B51**.

En estos mismos casos de *hipertrofias*, aparece una **disminución** en la presencia de los alelos **CW7, DR3 y DR7**.

En los casos de *acné con queloides*, **aumenta** el alelo **DR13** y **disminuye** el **A1**.

En los casos de *buena cicatrización*, **disminuyen** los alelos **B14 y B51**.

Entre los *gitanos*, aumentan los alelos :

A1, A24, B18, B55, B61, DR8 y DQ1

y disminuyen los alelos :

B14, B51, CW4, CW7, DR1, y DQ7.

c) En cuanto a los estudios y observaciones en la **raza gitana**, hemos visto en primer lugar, que no presentan queloides ni cicatrices hipertróficas, y en caso de cicatrización, aunque al principio puedan presentar alguna reacción con apariencia hipertrófica, ceden muy rápidamente, siendo sus cicatrices de buena calidad.

Hemos comprobado que su ascendencia genética está relacionada con los pueblos del norte de la India, los de origen ario-caucásico ó los indoafganos, aunque evidentemente tendrán mezclas, lo cual los diferencia genéticamente de los españoles.

Entre los abundantes casos de queloides descritos en la India, parecen prevalecer las razas indomelánidas ó dravidianas, existiendo menos casos entre las de origen ario, como serían los ascendentes de los gitanos, así como las razas derivadas de los armenoides y otros grupos derivados de las invasiones árabes.

Esta similitud con los pueblos del norte de la India viene avalada por la común **ausencia** de los alelos : **A23, A25, A29, A31, A33, B14, B22, B41, B45 y B53** que sí están presentes entre la población española.

Las diferencias más significativas entre los alelos de los gitanos y de los españoles, a parte de la ausencia en los gitanos de los alelos marcados anteriormente, son :

Gitanos : **A1(62%), A24(25%), B14(0%), B18(44%), B55(19%), B61(21%), DQ1(94%)**
Españoles: **A1(22%), A24(4%), B14(19%), B18(16%), B55(3%), B61(3%), DQ1(59%).**

Tanto los *gitanos* como nuestros pacientes que *no hacen hipertrofias*, tienen en común la **disminución** de los alelos **B14 y B51**; en tanto que los *gitanos* tienen **disminución** de los alelos **CW4 y B51** que aumentan en los casos de *hipertrofias*, por lo que parece evidente que estos alelos puedan estar implicados en el metabolismo del colágeno.

d) En cuanto al último apartado sobre la casuística clínica y los tratamientos empleados por nosotros, vamos a remarcar los siguientes hechos :

Hay un leve predominio del sexo femenino entre nuestros pacientes, sin llegar a ser significativo. Las hipertrofias cicatrizales se presentan más en personas con obesidad y entre nuestros pacientes hay más mujeres obesas que hombres obesos.

Cuando hay actividad de las hormonas de crecimiento y gran actividad de hormonas sexuales, se favorece la presencia de hipertrofias.

Cuando una herida ó lesión no tiene reposo, ó se infecta, se favorece la hipertrofia. Por ello aparecen con preferencia en heridas de larga curación -quemados-, infecciones y en zonas corporales cuya piel está en movimiento: el tórax es con mucho, la zona de mayor presentación de queloides, ya que a causa de la respiración no está en reposo ni mientras se duerme .

Cuando existe piel tensa, se favorece enormemente la aparición de hipertrofias.

Cuando la cicatriz atraviesa las líneas de tensión máxima de la piel, se producen mayores incrementos cicatrizales y bridas. Si se unen las dos condiciones anteriores, es cuando más hipertrofias aparecen.

Existiendo las mismas condiciones y circunstancias, hay personas que no desarrollan hipertrofias, lo cuál demuestra el componente de predisposición genética.

En líneas generales, cuanto más oscura es la piel, mayor tendencia a hacer hipertrofias; a excepción de los gitanos.

Si el tratamiento de la cicatriz hipertrófica se comienza después de un año de la lesión causante, se alarga enormemente el tiempo de tratamiento, siendo tanto más largo, cuanto más "viejo" es el queloide. En nuestra casuística, 220 pacientes acudieron dentro del primer año, y otros 100 en diversos tiempos, hasta uno que llegó después de 35 años de la lesión. De los pacientes que tardaron más de un año en acudir al tratamiento, el 80% tenían hipertrofias mayores a 3 mm. de elevación. De los que llegaron en el primer año, solo el 22% presentaban hipertrofia mayor a 3 mm. de elevación.

El tiempo promedio de tratamiento entre todos los pacientes fue de 17 meses, teniendo en cuenta que alguno se trató hasta 11 años.

144 pacientes se resolvieron en menos de un año, ésto es, el 52% de los casos.

223 pacientes en menos de dos años.

250 pacientes (90%), se resolvieron en menos de tres años.

Cuando las cicatrices son menores de un año, el tiempo medio de tratamiento es de 5 meses.

Las hipertrofias se presentan más en personas atléticas y pícnicas, que en asténicas. Creemos se debe solo a la tensión de su piel.

Las suturas realizadas con grapas, dan mejores resultados que las realizadas con seda : Las realizadas con seda presentan un 33% de hipertrofias mayores de 3mm de elevación. Las realizadas con grapas, un 14% de hipertrofias de más de 3 mm. de elevación.

elevación. Y las suturas intradérmicas un 13% de hipertrofias de más de 3 mm de elevación.

El mayor grupo de nuestros pacientes, en cuanto a origen de la cicatriz, fue la cirugía, con 217 casos. Luego el acné con hipertrofia cicatricial, -45 casos- y en tercer lugar las quemaduras -38 casos-. Quistes, heridas, vacunas y otras causas, forman grupos menores.

La mayoría de nuestros pacientes, presentaban cicatrices con elevaciones menores a los 6 mm., pero en 18 casos, la elevación fué de 6 a 30 mm.

Cuando realizamos los tratamientos, lo primero que cede es el dolor y el prurito. Luego paulatinamente la dureza y la hipertrofia que van paralelas. Lo último en desaparecer es el cambio de color, que perdura generalmente bastantes meses después de haber desaparecido la hipertrofia y que hay que seguir tratando con cremas de hidroquinona.

Nuestro tratamiento ha consistido en infiltración de triamcinolona con jeringa de presión sin aguja (dermo-jet) y compresión mantenida, en 251 casos. El tratamiento con lámina de silastic lo hemos empleado en 107 casos.

De las infiltraciones con triamcinolona, realizamos :

- 1 infiltración en 31 pacientes
- 2 infiltraciones en 27 pacientes
- 3 infiltraciones en 23 pacientes
- 4 infiltraciones en 22 pacientes
- Entre 5 y 9 infiltraciones , 66 pacientes
- Entre 10 y 14 infiltraciones, 34 pacientes.

Los que han sufrido más infiltraciones, han sido pocos y son aquellos que tardaron más años en llegar, u otros que después de resueltas unas cicatrices, sufrieron otras cirugías y hubo de empezarse el tratamiento en otras localizaciones.

Además de la infiltración, hacemos siempre una compresión, que el paciente mantiene un promedio de tres días, a continuación se pone pomada de triamcinolona una ó dos veces al día, hasta que termina todo el tratamiento.

El tratamiento con lámina de silicona, ha resultado ser menos eficaz que las infiltraciones. Es de utilidad solo en los casos recientes y no en todos. La mayor parte de los pacientes que tuvieron este tratamiento, lo llevaron unos tres meses, un grupo menor, hasta 12 meses y solo algunos hasta 20 meses. En un 61'7% de los casos, tuvimos que interrumpir este tratamiento por no hacer efecto, o porque aunque empezara a hacerlo, luego se detuvo la acción y la cicatriz seguía hipertrofiándose. En otros casos les producía prurito, ó eczema ó les molestaba en alguna forma.

Salvo algún raro paciente que por cambio de domicilio ó motivos de trabajo ó familiares, dejó de acudir a nuestra consulta, podríamos decir que practicamente todos acabaron el tratamiento, hasta que la cicatriz estuvo plana y estable. De los pacientes que entran en este protocolo, aún hay varios que no han terminado el tratamiento. Es por ello, que nuestros resultados son casi todos buenos ó muy buenos, aunque sean mas o menos largos, ya que no nos detenemos hasta que conseguimos el objetivo final : la estabilización de la cicatriz, que constatamos cuando lleva varios meses sin ningún cambio y comienza su "blanqueo" definitivo.

Si se consigue llevar a cabo un ritmo de infiltraciones adecuado : -una infiltración semanal hasta que la cicatriz está blanda y ha bajado su elevación en un 80%, para luego disminuir ese ritmo, a una vez cada dos semanas y luego cada tres y cada cuatro, el resultado sería mucho más rápido. El problema es que por organización de las consultas ó problemas personales de los pacientes, ésto resulta imposible en muchos casos y si se alarga el tiempo de infiltración, se le da oportunidad a la cicatriz para remontarse.

Hemos comprobado que la compresión eficaz, ahorra un 50% de tiempo en el tratamiento. Cuando los pacientes se quitan el apósito enseguida, las cicatrices tardan más en disminuir y en aquellos que llevan la compresión constante, el resultado es mucho más eficaz, hasta el punto que vemos muy a menudo el hecho de que las cicatrices de esternotomía, ó las de laparotomía, están planas y no crecen en aquellos puntos en que la vestimenta comprime habitualmente : la parte del sostén en las mujeres, ó la parte donde comprimen los cinturones o las gomas de la ropa interior. **Donde hay una compresión fija, no crecen las cicatrices**, es un hecho hartamente comprobado.

Otro hecho que hemos comprobado en clínica, pero que no podemos demostrar con estadísticas, es que en primavera hay un aumento en el crecimiento de las cicatrices, tanto algunas de las que estaban casi estables, que vuelven a recidivar en esa época, como en las que están a medias de tratamiento, que presentan menor respuesta al mismo. No sucede en todas las personas, pero sí en el número suficiente de casos, como para que nos haya llamado la atención, y muy especialmente en los casos de acné con queloides.

También hay que reseñar, el hecho de que los injertos cutáneos laminares, nunca producen hipertrofias. Solo en sus bordes, ó en las zonas en las que eventualmente fallan, debiendo cerrar por segunda intención, aparecen hipertrofias. Ello se debe a :

- 1) Cierre inmediato del defecto, sin necesidad de producción secundaria de piel.
- 2) La zona está "comprimida" por el propio injerto.
- 3) No hay infección ni reacciones inflamatorias.

TEMA 10

DISCUSIONES Y COMENTARIOS A OTROS TRATAMIENTOS

Después de hacer una revisión de la bibliografía publicada entre 1990 y 1996 sobre los queloides^{35,36,37} y las cicatrices hipertróficas^{38,39}, hemos encontrado que la mayoría de los pocos autores que se dedican a este tratamiento, abogan por las infiltraciones intralesionales con corticoides y la compresión^{40,41,42,43,44}. En algunos casos crioterapia y en casos de grandes queloides, excisión quirúrgica y radioterapia^{45,46,47,48,49,50,51}.

Algunos autores usan la lámina de silicona^{52,53}, sobre todo en casos de quemaduras, para evitar la hipertrofia cicatrizal^{54,55,56,57}.

Nosotros hemos constatado en nuestro trabajo, que la lámina de silicona solo es útil en cicatrices recientes y no en todos los casos, ya que a veces produce reacciones indeseadas.

En Berlín, en el Centro Médico Universitario de Steglitz, Zouboulis C.C.^{58,59} y colaboradores han publicado sus tratamientos en 93 pacientes con crioterapia, que aplican durante 30 segundos en cada sesión y lesión, una vez al mes, al menos en tres sesiones. En sus resultados encuentran mejores respuestas en los casos de cicatrices hipertróficas que en los queloides, siendo en las primeras estos resultados, de 32% muy buenos, 29% buenos, 29% resultados pobres y un 9'7% ninguna respuesta. En los queloides, los resultados muy buenos y buenos, sumaron un 50%.

No tenemos ninguna experiencia con crioterapia, pero los resultados que alegan estos autores, no parece que mejoren los nuestros. No obstante en casos de grandes queloides en los que cualquier tratamiento conservador resulta muy largo, éste puede estar indicado, si se combina con compresión post-tratamiento.

Esta terapéutica también es aplicada por Ernst K. y Huneiker M.⁶⁰ en Munster, Alemania, afirmando que tienen un 64 % de éxitos en queloides; no la aplican en cicatrices hipertróficas, salvo en casos excepcionales, en las que afirman que desaparecen espontáneamente al cabo de los años. No estamos de acuerdo con esto, que solo ocurre rara vez y en el mejor de los casos, mientras existen los síntomas, que son muy molestos y dolorosos en muchos casos, creemos deben tratarse para acortar el tiempo de su padecimiento.

Rosler H.P.⁴⁵ de la Universidad de Mainz (Alemania), publica sus resultados en el tratamiento con radioterapia en 20 pacientes, (Estroncio 90, ó con electrones

producidos en un acelerador lineal), tras la excisión quirúrgica. Dice tener un “bueno” ó “muy buen” resultado en 17 casos e insatisfactorio en cuatro casos.

Nosotros ya establecimos en la Tesina, que *no nos parecía adecuado tratar una lesión con algo más lesivo que la propia lesión*, por ello estamos en contra del tratamiento radioterápico en las cicatrices⁶¹. Se conocen casos en los que dicha redioterapia ha resuelto la cicatriz pero ha provocado dermatitis y atrofas cutáneas, lo cual es igual o peor, por tanto no nos parece adecuado. En esta publicación además, la casuística es demasiado corta .

En un trabajo publicado en 1992 en Japón por **Suzawa H., Kikuchi S., Arai N y Koda A⁶²**, se habla del TRANILAST, (ácido N-[3',4'-dimethoxycinnamoyl] antranílico), una droga antialérgica, que inhibe la descarga de sustancias como la histamina y las prostaglandinas, por parte de los mastocitos.

Han comprobado en fibroblastos cultivados en laboratorio, que la síntesis del colágeno en los queloides está muy aumentada, en relación a la piel normal. Estos autores han visto cómo esta sustancia suprime la síntesis del colágeno por los fibroblastos del tejido queloide e hipertrófico, pero **no** de la piel sana. Han comprobado que el TRANILAST (3-100 microM), no inhibe la actividad de la *prolil hidroxilasa* (el enzima limitador de la tasa de síntesis del colágeno), sin embargo el TRANILAST (3-300 microM), suprime la síntesis del colágeno por los fibroblastos de los queloides y cicatrices hipertróficas, pero no de los fibroblastos de la piel sana. El TRANILAST (3-300 microM), inhibe la descarga del TGF-beta 1 (factor de crecimiento de transformación), de los fibroblastos queloideos, con una mejoría de esta síntesis colágena. Anticuerpos anti-TGF-beta-1 (50 microlitros/ml), inhiben la síntesis del colágeno, aunque la difenhidramina (10 microM) y la indometacina (10 microM), no muestran ninguna inhibición. Estos resultados sugieren que el TRANILAST inhibe la síntesis del colágeno por parte de los fibroblastos de los queloides y cicatrices hipertróficas, mediante la *supresión de la descarga del TGF-beta-1, desde los mismos fibroblastos*.

Este trabajo nos parece muy interesante, pero no hemos tenido ocasión de realizar ningún tratamiento con esta droga, que no hemos encontrado en nuestra farmacopea. Después de buscar todos los medicamentos antihistamínicos de los que dispone nuestro mercado, solo hemos encontrado la Oxatomida (Tanzal), como algo que pueda parcerse, ya que bloquea la descarga de los mediadores de los mastocitos. Otro estabilizante de mastocitos es el Cromoglicato disódico (Cusicrom nasal), un antiasmático en aerosol, por vía nasal.

Sabemos que el Tranilast se emplea también en Japón, en casos de oligoespermias severas. No obstante tiene detractores a causa de su elevado precio, y en el caso de usarse como antihistamínico, parece que solo mejora la situación general del paciente.

(El ácido antranílico^{63,64} ú *orto*-aminobenzoico, es el producto base de la síntesis de los colorantes. El ácido aminobenzoico, es cada uno de los tres ácidos benzoicos, que tienen unido directamente al anillo bencénico, un grupo amina. Su composición corresponde a la fórmula $H_2N-C_6H_4-COOH$. Según la posición relativa de los grupos funcionales ácido (COOH), y amina (H_2N), resultan los compuestos *para*, *meta* y *orto*-aminobenzoico. El *para*-aminobenzoico, llamado *paba*, es una vitamina del complejo B, que se llama a veces vitamina anticanicie, neutraliza la acción de las sulfamidas y se

encuentra en el salvado y la levadura ; se obtiene también sintéticamente. El ácido *meta*-aminobenzoico, tiene poco interés. El *orto*-aminobenzoico, es el *antranílico*^{65,66}.

El colorante a la tina -llamado así porque originariamente se empleaba una tina para realizar la coloración-, es el índigo ó añil y ha dado lugar a otros muchos colorantes. Antigüamente se obtenía de plantas traídas del este de Asia. Procede de la antraquinona. Esta es una quinona con un núcleo de antraceno, cuya fórmula obtenida por Laurent en 1835, al tratar el antraceno con ácido nítrico, es $C_{14}H_8O_2$. De este núcleo de antraquinona, se deriva la serie más numerosa de colorantes para el teñido a la tina, muy estables a la luz y al lavado.

El antraceno es un hidrocarburo aromático, con tres anillos bencénicos condensados en *orto*, de fórmula $C_{14}H_{10}$. Es el principal componente de la brea de hulla, de donde se obtiene industrialmente. Algunos derivados del antraceno, actúan como carcinógenos).

Low S.Q.⁶⁷, de Los Angeles U.S.A., publica otro trabajo en el que de forma indirecta apoya el anterior, ya que propugna los tratamientos que tienen como objetivo, inhibir la síntesis del colágeno, presentando pruebas realizadas en laboratorio con células cultivadas o animales, en las que se utilizan inhibidores de la síntesis del colágeno, como la D-penicilamina y la pentoxifilina. En pruebas clínicas, ha usado interferón intralesional, con resultados muy buenos, y defiende la investigación sobre receptores solubles de citoquinas, autoanticuerpos contra citoquinas y antagonistas de los receptores de citoquinas.

Así mismo, Larrabee W.F.⁶⁸ de Seattle, Washington, U.S.A., ha tratado 10 cicatrices hipertróficas con inyecciones intralesionales de interferón gamma, encontrando que en 5 casos la cicatriz disminuía al menos un 50% en dimensiones lineales. Lo aplica una vez por semana en dosis de 0'5 mg, durante 10 semanas sin graves efectos tóxicos. Refiere que el efecto secundario más común es el dolor de cabeza.

Estos tratamientos no nos resultan valorables aún, debido al escaso número de pacientes tratados. Por otro lado creemos es un tratamiento caro y no está exento de efectos secundarios.

Sawada Y⁶⁹. de Japón, en dos distintos trabajos publicados , uno en 1990 y otro en 1992, defiende el tratamiento de oclusión e hidratación con una crema, pero en el primer trabajo, defiende el que la crema tenga un 20% de aceite de silicona y en el segundo, demuestra que lo importante es el efecto *oclusivo e hidratante* del apósito con crema, sin que ésta necesite tener aceite de silicona.

En otro trabajo interesante publicado por Darzi M.A.⁷⁰, en Sher-i-Kashmir, India, sobre tratamiento a 100 pacientes, observa que la *radioterapia sola*, resulta efectiva en un 55% de los casos para disminuir los síntomas, pero solo es efectiva en un 11% de los casos para disminuir el volumen. La cirugía con radioterapia postoperatoria, conseguía un 67% de buenos resultados, aumentando estos buenos resultados a un 75% si la radiación se realizaba en las 48 horas siguientes a la cirugía. La radioterapia preoperatoria NO tiene ninguna ventaja. La triamcinolona intralesional, le disminuye el relieve en 72% de los casos y consigue un aplanamiento completo en 64% de los casos.

Este trabajo nos vuelve a confirmar una vez más, que la radioterapia no debe emplearse para este tipo de lesiones, ya que existen otros tratamientos igual ó más eficaces, sin ningún efecto secundario, como es la simple compresión ó la triamcinolona intralesional.

Según **Kischer C.W.**⁷¹, de Tucson, Arizona U.S.A., es la hipoxia la causante del exceso de producción de colágeno, ya que según refiere, el aumento de fibrosis provoca oclusión microvascular. El aboga por una ligera compresión durante tiempo, sobre estas cicatrices, con lo que los fibroblastos y células endoteliales degeneran más de lo normal muriendo y liberando enzimas lisosómicos.

Esta teoría nos parece que ella sola se contradice, y parece más creíble el que la hipoxia sea la consecuencia y no la causa de una hiperproducción de colágeno, ya que en muchos casos con las mismas circunstancias, no se producen queloides. Ahora bien, cuando existe tendencia hipertrófica y por ello un acúmulo de colágeno, éste impide la buena oxigenación tisular, creándose un círculo vicioso.

Haq M.A.⁷², de Nairobi, Kenya, presenta un tratamiento sobre cicatrices de quemados y queloides, consistente solo en compresión por diversos métodos. Encuentra un 50% de mejoría en el 61% de sus casos tratados (34 pacientes) a lo largo de un año.

Este es un tratamiento clásico ampliamente reconocido, que es muy válido especialmente para evitar hipertrofias en los recién quemados, una vez tienen cerradas sus heridas, pero cuando las cicatrices ya son hipertróficas, la simple compresión no basta, debiendo combinarse con las infiltraciones intralesionales.

De todos los trabajos publicados, el que tiene más peso por el número de pacientes tratados -1000-, es el de **K.Mathangi Ramakrishnan**⁷³, en Madras, India. Este autor emplea las infiltraciones intralesionales de corticoide; a veces la cirugía; la radioterapia, (en la que reconoce la aparición de dermatitis en varios casos), e incluso la terapia infrarroja cuando existe linfedema perilesional. Ha visto múltiples queloides en zonas de vacunación en hombro-brazo realizadas en la infancia, pero que se hipertrofian en la pubertad. Ha hecho un estudio de los grupos sanguíneos, constatando una mayor incidencia de queloides en el grupo A, de modo que si en la población normal de Madras, un 21'4 % de la población es del grupo A, entre sus pacientes de queloides hay un 35% de este grupo sanguíneo.

No vamos a comentar uno a uno todos los trabajos conocidos⁷⁴, ya que inciden en lo anteriormente expuesto, que nos parece lo más representativo. Los mencionaremos en la bibliografía. No obstante nos sorprende el hecho de no haber encontrado bibliografía sobre tratamiento de queloides con laser blando.

TEMA 11

RESUMEN

A lo largo de todo este trabajo, hemos ido recopilando diversas informaciones, en primer lugar de otros libros y autores, para recordar qué sucede en las células, tanto en condiciones normales, como después de haber sufrido alteraciones consecutivas a cualquier trastorno. En estas situaciones alteradas, las primeras células en acudir a un tejido agredido, son los histiocitos, que son las células del Sistema Retículo Endotelial con función fagocítica y formadora de cuerpos inmunes, y que son capaces de aumentar de volumen, convertirse en macrófagos, desplazarse con movimientos ameboides a las zonas inflamadas y fagocitar los tejidos necrosados y los agentes bacterianos, gracias a la quimiotaxis, ya que los macrófagos tienen carga negativa y las partículas extrañas y tejidos necrosados, positiva. Estos mismos histiocitos, se convierten en fibroblastos al tercer día de una agresión tisular, invadiendo la zona inflamada, y formando colágeno para aportar tejido que cierre el defecto creado. Simultáneamente se forman yemas vasculares. Las primeras fibras colágenas producidas, se colocan verticalmente en los labios de la herida, no en puente. Hacia la segunda semana se produce un gran aumento de colágeno y proliferación de fibroblastos, desapareciendo los linfocitos, el edema y la hipervascularización.

A nivel intracelular, bioquímico y genético, el ADN mediante el proceso de transcripción, transmite al ARNm, el código genético para la formación de las moléculas proteicas; éste ARNm, queda libre, y emigrando por el citoplasma, llega a los ribosomas donde se están fabricando las moléculas de aminoácidos y donde otro ARN, el de transferencia, reconoce la "palabra" del código genético que porta el ARNm, transfiriendo un determinado tipo de aminoácido a la cadena proteica que se está formando. (Hay un tipo específico de ARN de transferencia, para cada uno de los 20 aminoácidos).

Una buena parte de esas proteínas formadas, son las moléculas de prolina, hidroxiprolina y glicina, que son los aminoácidos constitutivos del colágeno, el cuál constituye el 25% de las proteínas totales en los mamíferos. Hay 20 tipos distintos de cadenas alfa de procolágenos, codificadas cada una por un gen distinto. El comienzo y cese de la formación de cadenas proteicas, viene transmitido por determinadas "palabras" del código genético, que transmite el ARNm, y si ese código presenta las palabras UAA-UAG-UGA (los nucleótidos: uracilo, adenina, guanina), se interrumpe la formación de moléculas proteicas.

Las cadenas alfa de colágeno, son atacadas por la colagenasa, a nivel de la molécula de hidroxiprolina, para hidrolizarlo, siendo digerido por la pepsina y la tripsina.

En las cicatrices hipertróficas y en los queloides, está alterado el mecanismo transcripcional del gen de alfa 1(I) procolágeno y en los queloides además, están también aumentadas las cifras de los niveles basales del ARNm para el alfa 1(I) procolágeno. En las cicatrices hipertróficas, el mecanismo post-transcripcional (el gen "interruptor"), consigue detener la hiperproducción de colágeno, pero en los queloides, no existe esta interrupción.

En la formación de las cadenas protéicas, intervienen varios elementos que pueden influir, como son la hormona del crecimiento, provocando su formación, ó el cortisol secretado por la corteza suprarrenal, que en efecto contrario, disminuye la reserva protéica de las células corporales, mediante la disminución del anabolismo y el aumento del catabolismo de las proteínas existentes. El cortisol también estabiliza los lisosomas en el proceso inflamatorio, con lo cuál éstos no liberan los enzimas hidrolíticos que digieren las proteínas, lo que evita la destrucción tisular. Por otro lado el cortisol disminuye la bradiquinina -vasodilatadora-, y disminuye la permeabilidad capilar.

Cualquier proteína es formada por tanto, según el mensaje genético y el inicio de esa formación viene dado por circunstancias específicas.

Por otro lado los fibroblastos que son las células encargadas de producir tanto las moléculas de colágeno, como los cuerpos inmunes, aparecen en el tejido cicatricial activo, según muestra el microscopio electrónico, con un exhuberante R.E.R., tal como corresponde, debido a la enorme actividad de los ribosomas que están produciendo grandes cantidades de cadenas alfa de procolágeno y miofilamentos de actina, que son los que hacen que el tejido cicatrizal se contraiga y adquiera dureza.

Si hay 20 distintas cadenas de procolágeno- α que se codifican por otros tantos genes específicos, logicamente, no todos los individuos poseeran los mismos genes y por tanto, no todos formarán el mismo colágeno, ni en la misma cuantía. Así mismo, no todos los individuos tendrán los mismos genes que codifican el comienzo y fin de la formación protéica, de manera que aquellos individuos en los que falte el gen "interruptor", habrá una producción imparable de colágeno en caso de agresión tisular y comienzo de formación del mismo. En otras personas, influirá el gen de "arranque" y en sentido inverso, se producirá carencia en la formación de colágeno, en los individuos a los que les falte el gen iniciador ó tengan más carga genética del gen interruptor. A todo ello, hay que sumar la acción circunstancial de mayor actividad fibroblástica por causas locales específicas, como infecciones, retrasos en el cierre de la lesión, reacciones autoinmunes y factores mecánico locales, como pueden ser la tracción hacia fuera de la propia piel, por su tensión ó por la dirección de la lesión.

En los niños pequeños, hay déficit de maduración y faltan respuestas inmunes, al tiempo que todas las células del organismo están dispuestas a diferenciarse con mucha mayor facilidad que en el adulto, en el que ya no aparece esa capacidad de transformación, lo cuál explica la rápida restauración tisular en los niños, sin dejar apenas tejidos sustitutivos como son las cicatrices. Cuando aumenta la respuesta

inmune, actúa la hormona del crecimiento y se tensa la piel, ésto es, en la pubertad, entonces aparecen las hipertrofias cicatriciales, por activación de determinados fibroblastos que hasta entonces se habían mantenido inactivos: Son los casos de cicatrices de vacunas que se exacerban en esa edad, en aquellas personas que tiene la carga genética adecuada para producir abundante colágeno y para no detener la producción del mismo.

Los antígenos del Sistema Principal de Histocompatibilidad, que se asientan en el brazo corto del cromosoma seis, están implicados en las reacciones orgánicas de rechazo.

Estos antígenos, son cadenas polipeptídicas, sintetizadas por determinados genes para cada uno, por lo que una vez emigrados a la superficie de la membrana celular, son denominados con el mismo nombre del gen sintetizador. Allí se encargan de las reacciones antígeno-anticuerpo. Se encuentran en casi todas las células nucleadas del organismo pero especialmente en los linfocitos.

El conjunto de genes ubicados en el mismo lugar de un cromosoma, que se transmiten en bloque por cada uno de los progenitores, se denomina haplotipo. Por ello, estos antígenos del Sistema Principal de Histocompatibilidad, denominados antígenos linfocitarios humanos HLA, se transmiten siguiendo las mismas leyes hereditarias y sirven para identificar a los individuos ó al menos para descartar una procedencia.

El que simultaneamente sirvan para esta identificación y para producir reacciones antígeno-anticuerpo, ha servido para estudiar las tendencias de la población hacia la reacción inmune que supone formar en exceso un tejido cicatrizal.

Con ello hemos conseguido identificar algunos alelos, que tanto por exceso como por defecto, nos han llamado la atención por sus diferencias de cuantía en la proporción de su presencia en los pacientes estudiados. Hemos podido encontrar algunos que están en mayor proporción en las personas que hacen hipertrofias y otros que son deficitarios en estas personas. También hemos visto diferencias en las personas que a pesar de las circunstancias favorables, no hacen hipertrofias. Y finalmente hemos constatado que la raza gitana, con una carga genética distinta a la población española, no presenta queloides a pesar de tener la piel más pigmentada.

Y lo interesante es constatar que son más significativos los alelos en "carencia" que en exceso, en las personas que hacen queloides, lo cuál apoya la teoría ya expresada de que el fallo en la hiperproducción de colágeno, asienta en el proceso de transcripción al ARNm, a lo que añadimos que el fallo consiste en la carencia ó disminución del gen "interruptor".

Estos genes implicados, pueden sintetizar no solo las cadenas polipeptídicas que dan lugar a los antígenos del HLA, sino también estar implicados en la producción de las cadenas α de procolágeno. De hecho, los fibroblastos productores, fabrican fibrillas de colágeno cuando trabajan como sistema defensivo de urgencia, pero habitualmente fabrican cuerpos inmunes, cuando hacen el papel de histiocitos.

El aumento en la producción de moléculas de aminoácidos para formar las proteínas de las distintas cadenas de colágeno, lo vemos directamente en las imágenes de microscopio electrónico, en las que vemos claramente la gran cantidad de ribosomas activos, en un Retículo Endoplásmico Rugoso muy aumentado. Por el contrario, después de los tratamientos, con las cicatrices reducidas y en reposo, las imágenes de microscopio electrónico nos muestran la práctica desaparición del R.E.R. y consecuentemente la falta de ribosomas, debido a que ha cesado totalmente la producción de moléculas protéicas.

Las respuestas al tratamiento empleado, a base preferentemente de un corticoide: la triamcinolona y compresión, apoya todas estas teorías.

En las personas en las que existe mecanismo genético "interruptor", la compresión de las cicatrices, puede ser suficiente para favorecer ese mecanismo y conseguir una regresión del volumen cicatrizal.

TEMA 12

CONCLUSIONES

PRIMERA CONCLUSIÓN

El **primer factor** que influye en la alteración del metabolismo del colágeno, es la **carga genética, en un proceso autoinmune**, que va a provocar en aquellas personas que lo portan, un aumento exagerado en la producción de cadenas α -1(I) procolágeno.

SEGUNDA CONCLUSIÓN

Si el fallo asienta en un aumento de la transcripción del gen que codifica el α -1(I) procolágeno, **aumenta** la producción de moléculas de amino-ácidos formadores de estas cadenas protéicas. Los genes implicados son **CW4, B35 y B51**, que se asocian entre sí con gran frecuencia y aparecen con **mayor frecuencia** en las personas con cicatrices hipertróficas. Los genes **DR8 y DR13**, aparecen aumentados en los casos de acné y queloide. El gen **B14** debe estar implicado en la formación de algunas cadenas de colágeno, porque disminuye ó está ausente (gitanos) en personas con buena cicatrización.

TERCERA CONCLUSIÓN

Cuando el fallo asienta en una falta de mecanismo “interruptor” de la producción de colágeno, encontramos **menor presencia** de los genes **CW7, DR3 y DR7**, en las personas con hipertrofias. Encontramos **mayor presencia** de los genes **B18, A1, B55 y B61** en las personas que NO hacen queloides, luego estos genes frenan la producción del colágeno.

CUARTA CONCLUSIÓN

En los queloides y cicatrices hipertróficas, existe un gran aumento del Retículo Endoplásmico Rugoso, debido a la gran actividad ribosómica para producir grandes cantidades de moléculas protéicas, para formar cadenas de colágeno. Cuando se consigue el reposo total de una cicatriz, desaparece casi del todo el R.E.R.

QUINTA CONCLUSIÓN

El **segundo factor** que interviene en el proceso de una cicatrización patológica, (de hecho la cicatriz en sí ya es el resultado de una "patología"), es el **aumento exacerbado del número de fibroblastos** que acuden a la zona lesionada, debido a una prolongación del proceso inflamatorio, ya sea por infecciones, movilización excesiva, ó gran superficie de epitelización como ocurre en las quemaduras.

Este aumento del número de células productoras de colágeno, conlleva logicamente un aumento del mismo, aunque el funcionamiento de cada una de esas células fuera normal. Por ello nunca aparecen hipertrofias en los injertos bien prendidos.

SEXTA CONCLUSIÓN

El **tercer factor** en la cicatrización anómala, es la **influencia hormonal**. Las hipertrofias cicatrizales se ven influidas por la acción de las hormonas del crecimiento y de las hormonas sexuales, por ello aparecen con más facilidad en adolescentes, en embarazadas, en hombres jóvenes y en general en épocas primaverales, en que aumenta la actividad hormonal.

Por las mismas causas se asocian con gran frecuencia el acné con queloides.

SÉPTIMA CONCLUSIÓN

El **cuarto factor** es de orden **mecánico y local**. En este estudio confirmamos lo que ya expusimos en el trabajo de la Tesina :

El queloide y la cicatriz hipertrófia, son tumores benignos de crecimiento exclusivamente exógeno, por lo que si no tienen sitio para crecer, no pueden hacerlo. De ahí que cuando se realiza compresión profiláctica en una cicatriz susceptible de hipertrofia, ésta no aparece.

OCTAVA CONCLUSIÓN

En nuestro trabajo, los mejores resultados los hemos obtenido con los tratamientos a base de infiltraciones con triamcinolona y compresión, que aúnan los dos métodos más eficaces para la resolución de estas cicatrices. Si las cicatrices tienen una evolución de más de un año, el silastic no tiene ningún efecto sobre las mismas, pero hemos comprobado que si la lámina se aplica tempranamente, puede resultar eficaz, sin obtener los mismos resultados que con las infiltraciones de triamcinolona

Cualquier cicatriz se hace más resistente al tratamiento si su evolución supera el año, requiriendo mayor tiempo de terapia

NOVENA CONCLUSIÓN.

El **cuarto factor** son las circunstancias locales de la lesión.

Dado que la mayor parte de las cicatrices, se presentan como consecuencia de una cirugía, sería conveniente que los cirujanos programaran con cuidado el tipo y dirección de las incisiones cutáneas, ya que de ellas depende en gran medida, la aparición posterior de hipertrofias cicatrizales.

Hemos comprobado que las suturas realizadas con grapas, producen mejores cicatrices que las realizadas con puntos; favorecen un cierre sin hipertrofias y acortan el tiempo quirúrgico. Las suturas intradérmicas son las óptimas, pero requieren mayor tiempo quirúrgico y mucha más experiencia para su buena realización.

DÉCIMA CONCLUSIÓN

Todas las suturas quirúrgicas, -salvo en la cara-, deberían permanecer en situación de inmovilidad de los bordes y con compresión, al menos durante dos semanas, para evitar las hipertrofias cicatrizales. Sabemos que ésto puede resultar incompatible con la finalidad de algunas intervenciones, pero el cirujano debe valorar cada caso, para minimizar estos riesgos, tanto como pueda.

UNDÉCIMA CONCLUSIÓN

En nuestra opinión, dada la importancia y desarrollo que está obteniendo nuestra especialidad, me permito señalar aquí, la conveniencia de que su estudio ocupe un lugar definido dentro del programa docente de Patología Quirúrgica.

TEMA 13

BIBLIOGRAFÍA

- 1. García Olbés A., "Etiopatogenia, profilaxis y tratamiento de la cicatrización hipertrófica y queloide". Tesina para el grado de Licenciatura. 1980. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.
- 2. Bruce Alberts, "Biología molecular de la célula". 2ª edición. 1992. Edit.Omega. Pág.363 y siguientes.
- 3. Guyton Artur C. "Tratado de Fisiología Médica". 4ª Edición 1971 (Interamericana). Pág.936 y siguientes.
- 4. Guyton Artur C. "Tratado de Fisiología Médica". 4ª Edición 1971. (Interamericana). Pág. 30 y sig.
- 5. Batlle J., Laguna R., Vicente V., López Mª. F. ; "Histocompatibilidad y Enfermedad". Medicine, 2ª Serie, 1978 Jul (13) : 783-791.
- 6. Manual Merk. 7ª Edición 1986. Pag. 2179-2182
- 7. Gay Prieto J. "Dermatología". 7ª Edición 1971. Pag. 42-47
- 8. Friedman D.W., Boyd C.D., Mackenzie L.W., Norton P., Olson R.M., Deak S.B. ; "Regulation of collagen gene expression in keloids and hypertrophic scars". Journal Surgery-Res. 1993 Aug. 55(2) : 214-222.
- 9. Zhang L.Q., Laato M., Muona P., Kalimo H., Peltonen J. ; "Normal and hypertrophic scars : quantification and localization of messengers RNAs for type I, III and VI collagens". Br-J-Dermatol. 1994 Apr. ; 130(4) : 453-459.
- 10. BabuM., Bai R.P., SugunaL., Ramachandran K., Ramakrishnan K.M. ; "Differentiation of keloid and hypertrophic scar ; correlation of the water proton relaxation times with the duration of the scar". Physiol.-Chem.-Phys.-Med-NMR.1993 ; 25(2) : 113-120.
- 11. Shetlar M.R., Shetlar C.L., Kischer C.W., Pindur J. ; "Implants of keloids and hypertrophic scars into the athymic nude mouse : changes in the glycosaminoglycans of the implants". Connet-Tissue-Res. 1991 ; 26(1-2) :23-36.
- 12. Nakaoka H., Miyauchi S., Miki Y. ; "Proliferating activity of dermal fibroblasts in keloids and hypertrophic scars". Acta-Derm-Venereol. 1995 Mar ; 75(2) : 102-104.
- 13. Berthelm U., Hellstrom S. ; "The distribution of hyaluronan in human skin and mature, hypertrophic and keloid scars". Br-J-Plast-Surg. ;1994 Oct ; 47(7) : 483-489.
- 14. Ehrlich H.P., Desmouliere A., Diegelmann R.F., Cohen I.K., Compton C.C., Garner W.L., Kapanci Y., Gabbiani G. ; "Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar". Am-J-Pathol. 1994 Jul ; 145(1) : 105-113.
- 15. González Santander R. "Técnicas de Microscopía electrónica en Biología". Edit.Aguilar 1969. 592-595.
- 16. Bancroft J.D., Stevens A. ; "Theory and Practice of Histological Techniques". Churchill Livingstone ; Third Edit. 1990. 533-548.
- 17. Martínez Laso J., "Distribución de nuevos alelos del Sistema HLA en la población española". Tesis Doctoral. 1993. Universidad Complutense. Madrid.0
- 18. Martínez Laso J., De Juan D., Martínez Quiles N., Gómez Casado E., Cuadrado E., Arnaiz Villena A. ; "The contribution of the HLA -B, -C and -DR, -DQ DNA typing to the study of the origins of Spaniards and Basques". Tissue Antigens 1995 ; 45 : 237-245.
- 19. Vicario J.L., Martínez Laso J., Corell A., Martín Villa J.M., Morales P., Lledo G., Segurado O.G., De Juan D., Arnaiz Villena A. ; "Comparison between HLA-DRB and DQDNA sequences and classic serological markers as Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus predictive risk markers in the spanish population". Diabetología 1992 ; 35 :475-481.
- 20. Peña Sánchez de Rivera D. "Estadística, Modelos y Métodos. 1 Fundamentos". Alianza Universitaria de Textos. 2ª Edic. Revisada, 1991. Pág. 36 y 133-138.
- 21. Gran Enciclopedia del Mundo. Durvan. 12ª Edic. 1974. Tomo 10 :867.
- 22. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 10 y 11. Pág. 6000 y sig.

- 23. Papiha S.S., Wentzel J., Shah K.C., "HLA antigens in three populations of India". *Hum-Hered.* 1989 ; 39(3) : 136-140.
- 24. Selvakumar A., Damodaran C., Sekharan P.C. ; "Distribution of HLA antigens in the native South Indian Tamil Hindus". *Tissue Antigens.* 1988 Mar ; 31(3) : 136-140.
- 25. Mehra N.K., Taneja V., Kailash S., Raizada N., Vaidya M.C. ; "Distribution of HLA antigens in a sample of the North Indian Hindu population". *Tissue Antigens.* 1986 Feb ; 27(2) : 64-74.
- 26. Wade A.A., du Toit E.D. ; "HLA frequencies in the Indian population of Johannesburg". *S-Afr-Med-J.* 1989 Oct ; 76(7) : 331-334.
- 27. Borges A.F. (M.D.), "Elective Incisions and scar revision". First Edit. 1973 Little Brown and Co.Inc. Pág. 16 y sig.
- 28. Rees T.D. (M.D., F.A.C.S.), "Aesthetic Plastic Surgery" 1980 (W.B.Saunders Company) Vol. II : 859.
- 29. Gran Enciclopedia del Mundo. Durvan. 12ª Edic. 1974. Tomo 17 :395-396.
- 30. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 16 : 9422-9423.
- 31. García Torres V. "Quemaduras. Tratamiento de Urgencia". 1993. Duphar Farmacéutica S.A. 231-234.
- 32. Clarke J.A. "A Colour Atlas of Burn Injuries". Chapman and Hall Medical ; First Edit. 1992. Pág. 102-108.
- 33. Corpas Rivera L. "Curso Básico de Laserterapia." Instituto de Investigaciones Laser. Fundación UEDA-SPACE. 1985.
- 34. Maturo L., Pagani R., Palmieri B. "Laserterapia. Experiencias clínicas en Rehabilitación y Traumatología". JARPYO Editores. 1985. Fundación UEDA-SPACE.
- 35. Muir I.F. ; "On the nature of keloid and hypertrophic scars". *Br-J-Plast-Surg.* 1990 Jan ; 43(1) : 61-69.
- 36. Sherris D.A., Larrabee W.F. Jr., Murakami C.S. ; "Management of scars contractures, hypertrophic scars and keloids". *Otolaryngol-Clin-North-Am.* 1995 Oct ; 28(5) : 1057-1068.
- 37. Hertl M., Binder S., Megahed M., Goerz G., Krieg T. ; "Simultaneous occurrence of extra-abdominal fibromatosis and post-traumatic keloid". *Hautarzt.* 1994 Feb, 45(2) : 113-116.
- 38. Kahle B., Zilow E., Springer W., Naher H. ; "Cicatricial keloids after Waterhouse-Friderichsen syndrome". *Hautarzt.* 1994 Feb ; 45(2) : 100-103.
- 39. Nemeth A.J. "Keloids and hypertrophic scars". *J-Dermatol-Surg-Oncol.* 1993 Aug ; 19(8) : 738-746.
- 40. Murray J.C. "Scars and kelois", *Dermat-Clin* 1993 Oct. ; 11(4) : 697-708.
- 41. Tang Y.W. ; "Intra- and postoperative steroid injections for keloids and hypertrophic scars". *Br.-J.-Plast-Surg.* 1992 Jul ; 45(5) : 371-373.
- 42. Zanon E., Jungwirth W., Anderl H. ; "Cortisone jet injection as therapy of hypertrophic scars and keloids". *Handchir-Microchir-Plast-Chir.* 1992 Mar ; 24(2) : 100-102.
- 43. Linares H.A., Larson D.L., Willis-Galstaun B.A. ; "Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids". *Burns.* 1993 Feb ; 19(1) : 17-21.
- 44. Murray J.C. "Keloids and Hypertrophic scars". *Clin-Dermatol.* 1994 Jan-Mar. ; 12(1) : 27-37.
- 45. Rosler H.P., Zapf S., Kuffner H.D., Wissen-Siegert I., Kutzner J. "Radiotherapy in scar-induced keloid". *Fortschr-Med* 1993 Feb ; 10 ; 111(4) : 46-49.
- 46. Yagi K. "Hypertrophic scars and keloids". (Letter, comment). *Plast-Reconstr-Surg.* 1992 Apr ; 89(4) : 768-769.
- 47. Chen H.C., Ou S.Y., Lai Y.L. "Combined surgery and irradiation for treatment of hypertrophic scars and keloids". *Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih-Taipei.* 1991 Apr ; 47(4) : 249-254.
- 48. Tritto M., Kanat I.O. "Management of keloids and hypertrophic scars". *J-Am-Podiatr-Med-Assoc.* 1991 Nov ; 81(11) : 601-605.
- 49. Norris J.E. "Hypertrophic scar and keloid". (letter, comment). *Plast-Reconstr-Surg.* 1991 Aug ; 88(2) : 372-373.
- 50. Wilczynski R.J. "Complications of foot surgery. Wound dehiscence, hypertrophic scars and keloids". *Clin-Podiatr-Med-Surg.* 1991 Apr ; 8(2) : 359-365.
- 51. Lo T.C., Seckel B.R., Salzman F.A., Wright K.A. "Single dose electron beam irradiation in treatment and prevention of keloids and hypertrophic scars". *Radiother-Oncol* ; 1990 Nov ; 19(3) : 267-272.

- 52. Gold M.H. "Topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids : A dermatologic experience". J-Dermatol-Surg-Oncol. 1993 Oct ; 19(10) : 912-916.
- 53. Gold M.H. "A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids". J-Am-Acad-Dermatol. 1994 Mar ; 30(3) : 506-507.
- 54. Sawada Y., Sone K. "Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil". Br-J-Plast-Surg. 1990 Nov ; 43(6) : 683-688.
- 55. Palmieri B., Gozzi G., Palmieri G. "Vitamin E added silicone gel sheets for treatment of hypertrophic scars and keloids". Int-J-Dermatol. 1995 Jul ; 34(7) : 506-509.
- 56. Fulton J.R. Jr. "Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloids scars". Dermatol-Surg. 1995 Nov ; 21(11) : 947-951.
- 57. Leshaw S.M. "Silicone use in keloid". West-J-Med. 1994 Apr. ; 160(4) : 363-364.
- 58. Zouboulis C.C., Orfanos C.E. "Cryosurgical treatment of hypertrophic scars and keloids". Hautarzt, 1990 Dec ; 41(12) : 683-688.
- 59. Zouboulis C.C., Blume U., Buttner P., Orfanos C.E. "Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. A prospective consecutive trial of case series". Arch-Dermatol. 1993 Sept. ; 129(9) : 1146-1151.
- 60. Ernst K., Hundeiker M. "Results of cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and keloids". Hautarzt. 1995 Jul ; 46(7) : 462-466.
- 61. Handl-Zeller L., Hohenberg G. "Postoperative prevention of hypertrophic scars and keloids, using radiotherapy". Hautarzt. 1990 Mar ; 41(3) : 146-148.
- 62. Suzawa H., Kikuchi S., Arai N., Koda A. "The mechanism involved in the inhibitory action of Tranilast on collagen biosynthesis of keloid". Japan-J-Pharmacol. 1992 Oct ; 60(2) : 91-96.
- 63. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 5 : 2912.
- 64. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 1 : 123.
- 65. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 2 : 805.
- 66. Diccionario Enciclopédico Espasa. 1988. Tomo 11 : 6012.
- 67. Low S.Q., Moy R.L. "Scar wars strategies. Target collagen". J-Dermatol-Surg-Oncol. 1992 Nov ; 18(11) : 981-986.
- 68. Larrabee W.F.Jr., East C.A., Jaffe H.S., Stephenson C., Peterson K.E. "Intralesional Interferon gamma treatment for keloids and hypertrophic scars". Neck-Surg. 1990 Oct ; 116(10) : 1159-1162.
- 69. Sawada Y. Sone K. "Hydratation and occlusion treatment for hypertrophic scars and keloids". Br.-J-Plast-Surg. 1992 Nov - Dec ; 45(8) : 599-603.
- 70. Darzi M.A., Chowdri N.A., Kaul S.K., Khan M. "Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars :a 10-year follow-up study". Br-J-Plast-Surg. 1992 Jul ; 45(5) : 374-379.
- 71. Kischer C.W. "The microvessels in hypertrophic scars, keloids and related lesions : a review". J-Submicrosc-Cytol-Pathol. 1992 April ; 24(2) : 281-296.
- 72. Haq M.A., Haq A. "Pressure therapy in treatment of hypertrophic scar, burn contracture and keloid : the Kenyan experience". East-Afric-Med-J. 1990 Nov ; 67(11) : 785-793.
- 73. Ramakrishnan M.K., (F.R.C.S. Eng), Thomas P.K., Sundararajan M.S. "Study of 1000 patients with keloids in South India". Plast-Reconstr-Surg. 1974 Mar ; 53(3) : 276-280.
- 74. Brody G.S. "Keloids and hypertrophic scars" (letter, comment). Plast-Reconstr-Surg. 1990 Oct ; 86(4) : 804.



... Factores que afectan al contenido de
... colocados en la estructura posterior
DE LA QUE ES AUTOR DONA Alba Lacort Oliva

OBTUVO POR UNANIMIDAD MAYORIA LA CALIFICACION DE Aplicación (revisada)

Madrid, 18 de septiembre de 1996

El Presidente,

[Signature]

[Signature]
El Vocal

El Vocal

[Signature]
El Vocal

El Vocal

[Signature]

El Secretario

[Signature]